

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Stereotaktická radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

Doktorský studijní program: Onkologie

**Disertační práce**

**Autor:** MUDr. Eva Skácelíková

**Vedoucí práce:** doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA

Olomouc 2017

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Stereotactic body radiotherapy in the treatment of prostate cancer

Doktorský studijní program: Onkologie

**Disertační práce**

**Autor:** MUDr. Eva Skácelíková

**Vedoucí práce:** doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA

Olomouc 2017

## **Prohlášení**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám souhlas k zařazení své práce do Lékařské knihovny Lékařské fakulty UP v Olomouci, kde může být užívána ke studijním účelům za předpokladu, že v případě použití pro publikační či přednáškové účely bude tento zdroj řádně citován.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

V Ostravě dne .....

Podpis .....

## **Poděkování**

Děkuji doc. MUDr. Davidu Feltlovi, PhD. MBA za odborné vedení při během celého studia a při tvorbě mé disertační práce.

# Obsah

Úvod .....	7
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Karcinom prostaty.....</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie .....	8
1.2 Diagnostika a staging .....	10
1.3 Strategie léčby .....	11
1.3.1 Chirurgická terapie .....	13
1.3.2 Radioterapie.....	14
1.3.3 Radiobiologie karcinomu prostaty.....	14
1.3.4 Brachyterapie.....	17
1.3.5 Hypofracionované režimy v zevní radioterapii .....	18
1.3.6 Stereotaktická radioterapie .....	18
1.3.7 CyberKnife v léčbě karcinomu prostaty.....	19
1.4 Toxicita léčby .....	20
1.5 Léčba přístrojem CyberKnife - praktické provedení.....	24
<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>33</b>
<b>2 Soubor pacientů a metodika práce.....</b>	<b>33</b>
<b>3 Výsledky.....</b>	<b>35</b>
3.1 Celkové přežití po léčbě .....	35
3.2 Vývoj PSA po léčbě .....	36
3.3 Toxicita léčby .....	39
<b>4 Diskuse .....</b>	<b>52</b>
<b>Závěr .....</b>	<b>53</b>
<b>Seznam zkratk .....</b>	<b>54</b>
<b>Seznam grafů.....</b>	<b>55</b>
<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>56</b>

<b>Seznam obrázků .....</b>	<b>57</b>
<b>Seznam příloh.....</b>	<b>58</b>
<b>Seznam literatury .....</b>	<b>59</b>
<b>Seznam prací autorky .....</b>	<b>64</b>
Práce související s disertační prací .....	64
Ostatní publikace .....	65
<b>Přílohy .....</b>	<b>I</b>

## Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním mužské populace, jehož incidence nadále stoupá. Pacienti s lokalizovaným onemocněním mohou být léčeni chirurgicky, radioterapií, ev. být dále sledováni. V případě léčby radioterapií se v poslední době v praxi stále více uplatňují hypofracionační režimy, za vysoce hypofracionovaný režim považujeme také stereotaktickou radioterapii. Na našem pracovišti máme k dispozici od roku 2010 přístroj CyberKnife, který umožňuje stereotaktickou radioterapii karcinomu prostaty. V této práci jsou shrnuty zkušenosti se stereotaktickou radioterapií karcinomu prostaty na našem pracovišti, je zde zhodnocena toxicita terapie a její dosavadní efektivita. Dále bylo cílem práce prokázat existenci vztahu mezi výskytem toxicity léčby a EUD (ekvivalentní uniformní dávce) vypočítané pro rektum.

V období od srpna 2010 do července 2012 bylo na našem pracovišti léčeno hypofracionovanou SBRT (stereotactic body radiotherapy) přístrojem CyberKnife celkem 261 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Pacienti absolvovali SBRT v dávce 36,25 Gy v 5 frakcích po 7,25 Gy aplikovaných obden. Toxicita léčby byla hodnocena dle škály RTOG. Pro hodnocení kvality života pacienti vyplňovali modifikovaný EPIC (Expanded Prostate Index Composite) dotazník.

Celkové přežití pacientů po léčbě dosahuje 93,1%. Vysoká je i hodnota bRFS (biochemical relapse free survival) 97,7% pro celý soubor našich pacientů, očekávaně horší výsledky jsou ve skupině pacientů se středním rizikem. Akutní i chronická urologická a gastrointestinální toxicita léčby dle RTOG je nízká. Kvalita života pacientů po léčbě dle dotazníku EPIC byla nejprve mírně snižena, s delším časovým odstupem se vrátila minimálně ke vstupním hodnotám.

Na základě získaných dat byly vypočítány hodnoty EUD pro rektum s cílem najít spojitost mezi hodnotami EUD a toxicitou léčby. Vzhledem k velice nízkým hodnotám toxicity nebyla nalezena signifikantní závislost mezi EUD a akutní ani chronickou toxicitou léčby.

Dosavadní zkušenosti potvrzují vysokou účinnost i dobrou toleranci léčby stereotaktickou radioterapií přístrojem CyberKnife. Vzhledem k velice dobré prognóze onemocnění bude k definitivnímu potvrzení účinnosti léčby nutné delší sledování. Toxicita léčby je natolik nízká, že se na základě našich dat nepodařilo prokázat závislost výskytu toxicity na aplikované dávce vypočítané pomocí EUD.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 Karcinom prostaty

### 1.1 Epidemiologie

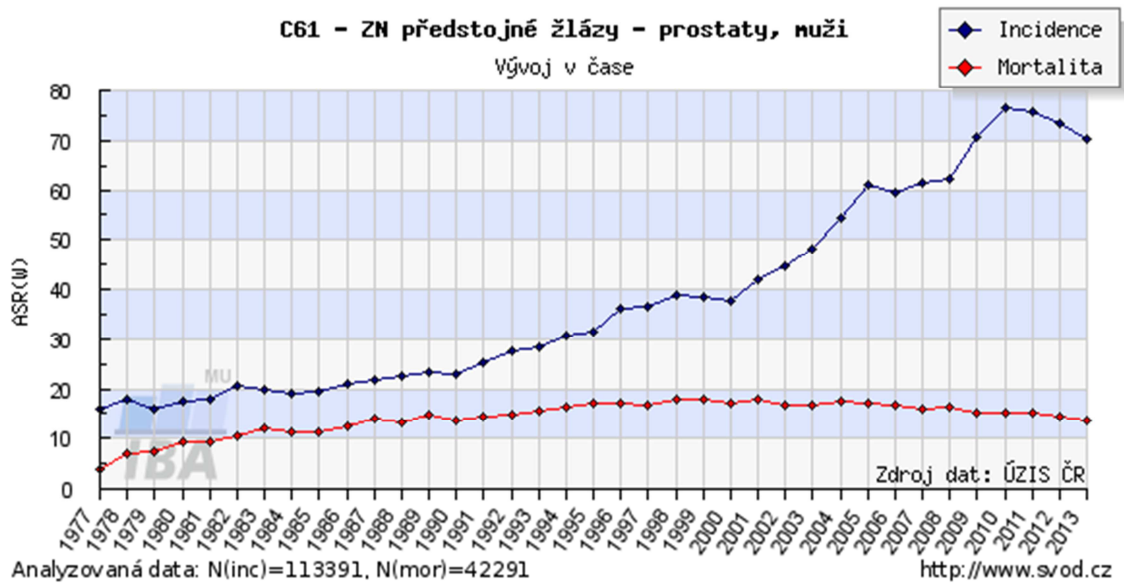
Karcinom prostaty patří k nejčastějším onkologickým onemocněním postihujícím současnou mužskou populaci. V rámci statistik se jedná o nejčastější zhoubný nádor u mužů (mimo kožní nádory), nejvyšší výskyt je zaznamenán u černošské rasy v USA, v rámci Evropy je nejvyšší incidence ve Skandinávii, kde lze vysledovat častěji i rizikovější formy onemocnění. V České republice byla v roce 2013 tato diagnosa nově stanovena u 6846 pacientů (tj. 7% všech nově zjištěných nádorů), zemřelo na ni 1472 mužů (tj. 5% všech úmrtí na nádor). V průběhu posledních desetiletí vidíme výrazný nárůst incidence nemoci, která ale není sledována zvyšováním mortality na tuto diagnosu. Nárůst incidence souvisí zejména s větším počtem preventivních vyšetření hodnoty PSA (tj. prostatického specifického antigenu). Toto vyšetření vede k odhalení vyššího počtu onemocnění v časném a většinou i bezpříznakovém období. Zvyšující se záchyt nových onemocnění je popisován také v souvislosti se zvyšujícím se věkem populace, není ale raritní ani výskyt u mužů v produktivním věku kolem 50. roku života.[1,2,3]

V metaanalýze, která srovnávala pitevní nálezy u mužů bez diagnosy karcinomu prostaty v anamnéze ve 29 publikovaných studiích v letech 1948–2013, nebyl v průběhu let pozorován žádný patrný trend v předpokládané postupně zvyšující se prevalenci karcinomu prostaty.[4] Navýšení incidence onemocnění tedy pravděpodobně nesouvisí s faktickým nárůstem nemoci, ale jde na vrub kvalitnější diagnostiky v časnějších stádiích. Otázkou pak zůstává, zda je aktivní vyhledávání pacientů přínosné jak pro pacienty, tak pro celý zdravotní systém. Kontroverzní zůstává i otázka plošného screeningového vyšetřování karcinomu prostaty, kdy vzhledem k často indolentnímu průběhu onemocnění pak při potvrzení lokalizovaného onemocnění s nízkým rizikem stojíme před složitým rozhodnutím, zda je pro pacienta přínosná léčba, zda očekávané možné vedlejší účinky léčby, které bývají i dlouhodobé a ireverzibilní, nezhorší kvalitu života pacienta mnohem více než je žádoucí. Nezanedbatelným aspektem je také navýšené finanční zatížení celého zdravotnického systému, a to jak náklady na

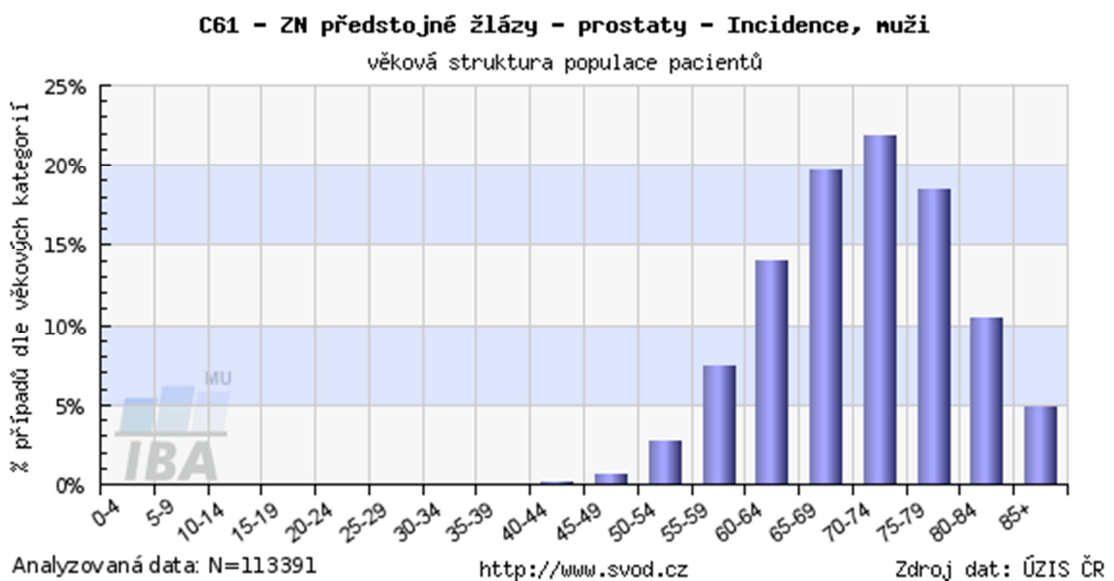


samotnou léčbu karcinomu prostaty, tak také následnou léčbu potíží spojených s toxicitou léčby.

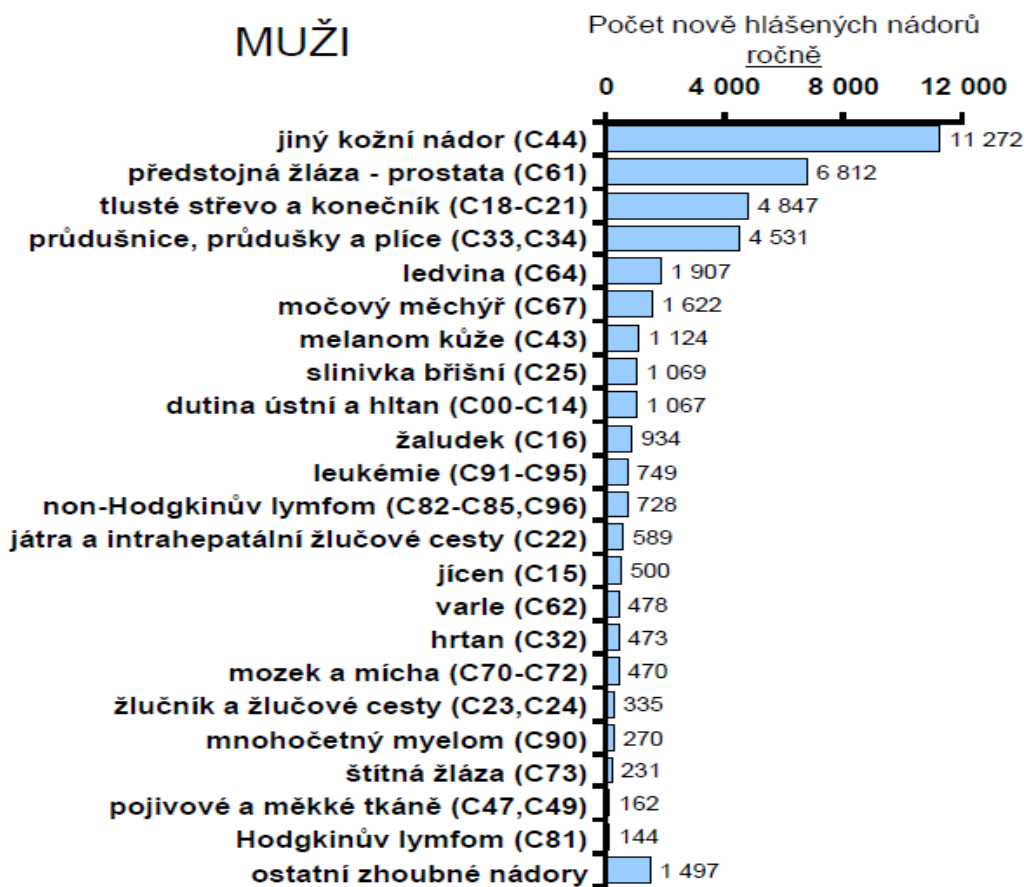
Graf 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty v letech 1977-2013



Graf 2: Distribuce incidence karcinomu prostaty mezi věkovými skupinami



Graf 3: Incidence nádorů mužů v ČR v období 2009-2013



## 1.2 Diagnostika a staging

V minulosti bylo dominantním klinickým vyšetřením při diagnostice onemocnění prostaty fyzikální vyšetření per rektum (DRE digital rectal examination), které stále zůstává nepostradatelnou součástí diagnostiky benigní hyperplazie prostaty i karcinomu prostaty. [5] V posledních letech přebírá zásadní roli odběr PSA, jehož hodnota může naznačit riziko onemocnění rakovinou prostaty. Hodnoty PSA ale mohou být ovlivněny celou řadou dalších faktorů, zejména věkem pacienta, přítomností benigní hyperplazie prostaty, aktuálně probíhajícím zánět prostaty, spekuluje se i o vlivu jízdy na kole nebo sexuální aktivitě pacienta. Za normální hodnotu považujeme PSA do 4 ng/mL. Při hodnocení dále sledujeme i poměr volného a celkového PSA (poměr f/t PSA), který by neměl být nižší než 20%, kinetiku vývoje PSA v čase - PSA velocita vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období (doporučená hraniční hodnota je 0,75 ng/mL/rok) a PSA doubling time, což je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. [6] Nedílnou součástí diagnostiky je vyšetření

transrektální ultrasonografií (TRUS) a samozřejmě biopsie prostaty, kdy histologie definitivně potvrdí diagnosu karcinomu prostaty. [7]

Histologicky je zde nejčastějším zhoubným nádorem až v 95% adenokarcinom vznikající v epitelu acinů a proximálních tubulů. Vzácnějšími histologickými typy jsou například intralobární nádor nebo acinární a duktální karcinom. U karcinomů prostaty se vzhledem k časté nehomogenitě nádorové tkáně používá speciální skórovací systém, tzv. Gleasonovo skóre, které zohledňuje stupeň diferenciací nádorové tkáně a současně i jeho četnost ve vyšetřeném vzorku. Gleasonovo skóre udává dvě nejčastěji zastoupené diferenciací, pohybuje se v rozmezí 2-10, kdy hodnoty 6 a méně udávají dobrou prognosu nemoci, hodnota 7 je spojena se středním rizikem a hodnoty nad 8 s vysokým rizikem onemocnění.

Ke stanovení rozsahu onemocnění dále doplňujeme vyšetření CT nebo MRI malé pánve, které pomohou vyloučit šíření nemoci mimo prostatickou tkáň a postižení semenných váčků, dále hrají klíčovou roli při vyloučení rozšíření nemoci do spádových pánevních lymfatických uzlin. K vyloučení hematogenní diseminace, kterou nejčastěji představuje metastatické postižení skeletu, doplňujeme scintigrafii skeletu, ev. celotělovou MRI. [8]

Po provedení a zhodnocení všech výše uvedených vyšetření včetně histologie, rozdělujeme pacienty s lokalizovaným nádorem prostaty do několika skupin podle míry rizika onemocnění. Karcinom prostaty s nízkým rizikem: cT1-2aN0M0, Gleason score  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  ug/l, karcinom prostaty se středním rizikem: cT2b,c, Gleason score 7 (3+4 a 4+3), PSA 10-20 ug/l a karcinom s vysokým rizikem: cT3,4, Gleason score  $>7$ , PSA  $> 20$  ug/l. [9] Základem léčby pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty je chirurgická léčba, radioterapie, ev. jen sledování pacientů. Vzhledem k tomu, že nádory prostaty patří mezi onemocnění hormonálně dependentní, je součástí primární léčby u pokročilejších či rizikovějších nádorů hormonoterapie v podobě neadjuvantní, konkomitantní i adjuvantní aplikace ADT (androgen deprivace terapie). Ve své práci se dále zaměřuji zejména na lokalizované karcinomy s nízkým rizikem a prognosticky příznivější skupinu pacientů s nádory se středním rizikem.

### **1.3 Strategie léčby**

U pacientů s onemocněním s nízkým rizikem není vždy nutné ihned při zjištění onemocnění zahajovat léčbu. Konkrétní léčebný postup je nutné vždy individuálně probrat s pacientem, ideálně v rámci multidisciplinárního týmu, vysvětlit veškerá rizika

související s léčbou, očekávané vedlejší účinky léčby ve vztahu k dobré prognose onemocnění a zmínit také možnost léčbu odsunout na pozdější dobu, a tím oddálit nástup vedlejších účinků léčby bez zhoršení prognosy onemocnění. Jsou zde dva základní koncepty, které odsunují zahájení léčby, a které se poněkud liší jednak v cílové skupině pacientů, pro které představují benefit, tak také ve svém praktickém provedení.

Watchful waiting (WW) je postup vyhrazený zejména pro pacienty vyššího věku, s očekávanou dobou přežití kratší než 5 let, bez klinických příznaků onemocnění. U těchto pacientů odkládáme léčbu až do doby klinické manifestace nemoci a léčba má následně zejména paliativní záměr.

Aktivní sledování (active surveillance - AS) je relativně nový postup, vyhrazený spíše pro mladší pacienty s časným neagresivním onemocněním, který má za cíl oddálit kurativní léčbu, a spolu s tím oddálit i nástup vedlejších účinků léčby. Je zde nutná dobrá spolupráce s pacientem, který dochází na pravidelné kontroly PSA co 3 měsíce, DRE co 6 měsíců, MRI pánve 1x ročně a akceptuje také provedení rebiopsie prostaty za 12 měsíců od diagnosy. Léčba je zahájena při zjištění změny agresivity nádoru, ev. i kdykoliv při změně postoje pacienta.

Pokud je ve shodě pacienta a jeho ošetřujícího lékaře rozhodnuto o zahájení léčby, jsou pacienti s lokalizovaným onemocněním indikováni primárně ke kurativní lokální terapii, kterou představuje buď operační léčba - radikální prostatektomie (RP), nebo kurativní radioterapie. Rozhodnutí o tom, která léčba je vhodnější pro kterého konkrétního pacienta, je do značné míry také v rukou samotného pacienta, protože obecně jsou co do účinnosti léčby považovány tyto metody za rovnocenné, liší se zejména vyjádřením vedlejších účinků léčby. Na podzim 2016 byly publikovány výsledky práce britské studie ProtecT po 10-ti letech sledování po léčbě. Jedná se o randomizovanou studii fáze III, která srovnává všechny tři terapeutické postupy používané u lokalizovaného karcinomu prostaty – tedy aktivní sledování, operační řešení či radioterapii. Ve studii bylo celkem zahrnuto 1643 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, nábor probíhal 1999-2001, primárním cílem práce je přežití v souvislosti s nádorem prostaty, sekundárními cíli jsou dále například počet progresí, generalizace onemocnění a celkové přežití. Úskalím studie je skutečnost, že vzhledem k velice dobré prognose těchto pacientů, a tedy nutnosti hodnotit výsledky léčby s odstupem několika let, srovnáváme léčebné postupy, které se již současnosti rutinně nepoužívají – například v rameni léčeném radioterapií byla aplikovaná jen dávka 74 Gy ve 37 frakcích, výsledky může také zkreslit neoadjuvantní androgenní

blokáda, která byla podávána u všech ozařovaných pacientů po dobu 3-6 měsíců. Z výsledků práce vyplývá, že 10 let od randomizace je velice mortalita pro karcinom prostaty ve všech třech skupinách pacientů, nicméně operační řešení a radioterapie byly spojeny s nižším výskytem progresse onemocnění a generalizací ve srovnání s pacienty v režimu AS. Radioterapie a operace se očekávaně lišily ve výskytu vedlejších účinků – radioterapie byla spojena s gastrointestinální toxicitou, zatímco v operované skupině byl vyšší výskyt inkontinence a sexuálních poruch. [10,11] V současnosti se opíráme také o retrospektivní studie porovnávající různé typy léčby, například práce Merglena z roku 2007, kde jsou výsledky pětiletého přežití srovnatelné, po deseti letech vycházejí lépe pro operační řešení (83%) ve srovnání s radioterapií (75%) a watchful waiting (72%), rozdíly byly výrazněji vyjádřené u pacientů mladších než 70 let a u nádorů s horší diferenciací (GS 7 a více). [12] Kupelianova práce publikovaná v roce 2002 srovnávala osmileté výsledky u 1682 pacientů léčených operačně nebo radioterapií. Přežití bez známek biochemického relapsu bylo dosaženo u 72% vs 70% ve prospěch RP. [13] Nedostatkem těchto prací v očích radiačního onkologa je skutečnost, že byly používány relativně nízké dávky (cca 70 Gy) a konformní techniky radioterapie, které nedovolovaly eskalaci dávky, a které v současné době byly nahrazeny technologicky vyspělejšími metodami.

### **1.3.1 Chirurgická terapie**

Nejstarší používanou operační technikou je otevřená radikální prostatektomie, kdy první operace tohoto typu prováděná perineálním přístupem byla provedena již v roce 1904 v USA. Tyto operace byly zatíženy nepřijatelnou morbiditou – močovou inkontinencí, erektilní dysfunkcí a velkými krevními ztrátami. Ke zlepšení výsledků vedla změna operačního přístupu při retropubické RP. V posledních letech získávají na popularitě méně invazivní techniky jako laparoskopická či robotická RP, které jsou spojeny s nižším procentem vedlejších účinků po léčbě – menší krevní ztráty, kratší doba hospitalizace po výkonu. Důležitou součástí operace bývá pánevní lymfadenektomie, která má zejména význam jako stagingové invazivní vyšetření k verifikaci postižení pánevních lymfatických uzlin. Mezi časně pooperační komplikace po RP patří krvácení a s tím související nutnost krevních převodů, poranění konečníku, tromboembolická žilní nemoc, zhoršené hojení operační rány. Pacienty vzhledem k dobré prognose onemocnění samozřejmě zajímá chronická toxicita léčby – zde je největší riziko inkontinence moči a erektilní dysfunkce. Šetrnější operační postupy zahrnují

techniky šetřící nervově-cévní svazky snižují tak výskyt pooperačních komplikací, přesto inkontinence se udává u 15-30% pacientů, erektilní dysfunkce u 30-100% pacientů po operaci. [14, 15, 16]

### 1.3.2 Radioterapie

Radioterapie u karcinomu prostaty prošla v posledních několika desetiletích relativně dramatickým vývojem. Ještě koncem minulého století byly za standard považovány jednoznačně normofracionační režimy 2 Gy/frakci/5 dnů v týdnu, a dávky dosahovaly do cca 70 Gy, navýšení dávek limitovalo ozáření okolních orgánů – tj. močového měchýře a rektu a s tím související toxicita léčby. K eskalaci dávek až k 80 Gy dopomohlo zlepšení technik zevní radioterapie, plánování pomocí CT, IMRT a IGRT techniky, rozmach lineárních urychlovačů s MLC. [17]Efektu eskalace dávek se věnoval ve své práci Kuban, který prokázal při navýšení dávky ze 70 Gy na 78 Gy při follow-up 8,7 roku zvýšení procenta pacientů bez známek relapsu biochemicky či klinicky z 59% na 78%, zlepšení bylo průkazné ve všech skupinách pacientů, výraznější bylo u skupiny pacientů s vyšším rizikem. [18]

### 1.3.3 Radiobiologie karcinomu prostaty

Zavedení nových frakcionačních schémat do klinické praxe v léčbě karcinomu prostaty je v přímém vztahu s novými informacemi o radiobiologii prostatických nádorových buněk. Vztahem mezi dávkou, časem a efektem na nádorové i zdravé tkáně se zabývají radiobiologické modely. V současnosti nejpoužívanějším modelem je tzv. LQ (lineárně kvadratický) model, dle kterého je efekt záření určen součtem efektů na časně a pozdně reagující tkáně. Matematicky tuto skutečnost ukazuje následující rovnice:

$$E = \alpha \cdot d + \beta \cdot n \cdot d^2$$

E- efekt ozařovací série

n- počet frakcí

d- jednotlivá dávka (Gy)

Veličiny alfa a beta jsou lineárním a kvadratickým koeficienty, které udávají citlivost jednotlivých typů tkání k ionizujícímu záření. Podstatná není jejich jednotlivá hodnota, ale jejich vzájemný poměr – tzv. poměr alfa/beta. Vysoká hodnota poměru alfa/beta je typická pro časně reagující tkáně, např. hodnota pro spinocelulární karcinom

bývá udávána 10 Gy, naopak nízké hodnoty charakterizují pozdně reagující tkáň, např. pro nervovou tkáň je poměr alfa/beta 2 Gy.[19]

Na přelomu tisíciletí se začaly objevovat práce (např. autorů Brennera a Fowlera), dle kterých se radiobiologické charakteristiky karcinomu prostaty poněkud vymykají zavedeným představám o radiobiologii nádorových tkání. Podle těchto prací je hodnota alfa/beta poměru karcinomu prostaty výrazně nižší, udává se nejčastěji hodnota kolem 1,5 Gy (interval spolehlivosti 95% v rozmezí 0,8-2,2 Gy). [20, 21] Takto nízká hodnota je zajímavá zejména při srovnání s hodnotou alfa/beta 3 Gy udávanou pro rektální tkáň a používanou pro výpočet pozdní rektální toxicity. Rozdíl v poměru alfa/beta tumorózní prostatické a rektální tkáňe otevírá cestu hypofrakcionovaným režimům, díky kterým jsme schopni dosáhnout vyšší lokální kontroly onemocnění bez navýšení toxicity léčby. Nízká hodnota alfa/beta poměru karcinomu prostaty není v současné době přijímána zcela jednoznačně, částí odborné veřejnosti je kritizovaná například proto, že nezohledňuje heterogenitu nádorů prostaty a zároveň data použitá pro výpočet pocházejí z různých typů radiační léčby - zevní radioterapie, brachyterapie, i jejich vzájemných kombinací. Další veličinou, která může ovlivňovat hodnotu alfa/beta poměru je hypoxie v tumorózní tkáni, a s ní související radiorezistence (jak ukázala práce Nahuna), ta může zvyšovat alfa/beta poměr až na hodnoty 8,5-15,5 Gy . [22] I v poslední době jsou publikovány práce, např. Boonstrova studie, dle kterých je poměr mnohem vyšší, v této práci je jeho hodnota udávaná 7,7 Gy.[23] Probíhají také práce in vitro, které se zabývají určením poměru alfa/beta v laboratorních podmínkách, tyto práce prokazují, že je tato hodnoty pro karcinom prostaty nižší než 3 nebo 4 Gy.[24] K obdobným záměrům došel Wang ve své práci, ve které zahrnul do výpočtů také proliferační aktivitu nádorových buněk a repulaci v nádorové tkáni. [25]

Nízká hodnota alfa/beta poměru zůstává stále v současnosti atraktivní hypotézou, která otevírá nové terapeutické možnosti, navýšení dávky v tumoru a zároveň šetření okolních tkání, umožňuje také zkrácení celkové doby léčby a nižší počet frakcí. Navzdory veškerým kontroverzím dosavadní klinické výsledky předběžně potvrzují výhody vyplývající z použití hypofrakcionačních režimů v praxi. Vzhledem k dlouhodobým dobrým výsledkům přežití a lokální kontroly u karcinomu prostaty musíme na definitivní potvrzení předpokládané hodnoty alfa/beta poměru vyčkat výsledků dlouhodobých studií s dobou sledování delší než 5 let.[26]

Hledání ideálního frakcionačního schématu pro léčbu karcinomů prostaty se ve své metaanalýze věnoval Nicholas Zaorsky. Metaanalýza zahrnovala celkem 12756

pacientů z 55 studií publikovaných v letech 2003 až 2013, tito pacienti byli léčeni konvenční radioterapií, hypofrakcionovanou RT nebo high dose brachyterapií (ať jako monoterapie nebo boost) s dobou sledování déle než 5 let. Práce prokázala zlepšení klinických výsledků (5ti-let bez biochemického relapsu) při navýšení BED do 200 Gy, další navýšení již nebylo spojeno s klinickým benefitem. [27]

Biologicky ekvivalentní dávka (BED) se určuje podle vzorce:

$$BED = n \cdot d \cdot (1 + d / (\alpha / \beta))$$

n- počet frakcí, d- dávka (Gy)

Tabulka 1: Příklady výpočtu BED pro různé modifikace frakcionačních schémat používaných v léčbě karcinomu prostaty

Režim	BED ca prostaty (alfa/beta 1,5 Gy )	BED rektum (alfa/beta 3 Gy)
35x2 Gy (70 Gy)	163	117
40x2 Gy (80 Gy)	187	133
26x2,7 Gy (70,2 Gy)	197	133
20x3 Gy (60 Gy)	180	120
4x8 Gy (32 Gy)	203	117
5x7,25 Gy (36,25 Gy)	211	123

### **EUD – ekvivalentní uniformní dávka**

Koncept ekvivalentní uniformní dávky EUD patří k nejmodernějším modelům používaným v radioterapii, poprvé byl představen Niemerkem v roce 1997. Vychází ze skutečnosti, že moderní plánovací systémy pro 3D plánování umožňují přesně zdokumentovat a analyzovat dávku dodanou do jednotlivých objemů i jejich částí, tedy je možné zdokumentovat i nehomogenní ozáření těchto objemů. Určení ekvivalentní uniformní dávky vychází z předpokladu, že dvě jakékoliv dávkové distribuce jsou rovnocenné, pokud způsobí stejný radiobiologický účinek. EUD je určena jako dávka absorbovaná v tumoru, která, pokud by byla dodána homogenně, vede ke stejnému počtu přežívajícím klonogenních buněk jako při nehomogenním ozáření daného objemu. Jedná se o nástroj umožňující srovnání různých radioterapeutických režimů a modalit jako zevní radioterapie, brachyterapie LDR i PBR a SBRT s přihlédnutím k terapeutické účinnosti, zároveň vychází také z konceptu TCP (tumor control probability) a NTCP (normal tissue control probability), je tedy použitelný jak pro tumorosní tkáň, tak pro rizikové orgány. V určitém směru EUD navazuje na BED, která jako virtuální dávka srovnává jednotlivé režimy, EUD vyjadřuje dávku ve vztahu



k dávce v normofrakcionaci, tj. 2 Gy na dávku a je pro klinika lépe představitelná v klinické praxi.[28] V roce 1999 navrhl Niemerko obecnější koncept EUD (gEUD), který je použitelný pro výpočty v oblasti tumoru i k určení toxicity v oblasti rizikových orgánů. [29] Výpočet gEUD viz následující vzorec:

$$gEUD = \left( \sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a} ,$$

$D_i$ - absorbovaná dávka

$V_i$ - objem

$a$  - tkáňově specifický parametr,

$a = 1/n$

Hodnota parametru  $a$  závisí jednak na typu ozářené tkáně, ale také na léčebné modalitě (EBRT, BRT, SBRT a jejich vzájemné kombinace), dávkovém příkonu a velikosti jednotlivých frakcí. Parametr  $a$  bývá obvykle  $a < 1$  v tumorózní tkáni, kde jsou tzv. „chladné body“ zodpovědné za selhání radioterapie. V případě  $a = 1$  je výskyt „chladných“ a „horkých bodů“ v rovnováze, je zde tedy hlavní důraz na střední dávce, s touto hodnotou se nejčastěji setkáváme u paralelních orgánů (např. plíce nebo játra). S hodnotou  $a > 1$  souvisí výskyt „horkých bodů“ s vysokou dávkou, tyto hodnoty jsou typické pro sériové orgány (např. mícha).[30, 31]

### 1.3.4 Brachyterapie

Nové poznatky o radiobiologických vlastnostech karcinomu prostaty jsou využívány také při léčbě brachyterapií. Výhodou brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty je možnost dodání vysoké dávky v krátkém čase, což představuje radiobiologickou výhodu, dále malá závislost na pohybech prostaty a s tím související minimalizace chyb při nastavení pacienta a vysoká konformní dávková distribuce. Naopak nevýhodou může být fakt, že se jedná o invazivní výkon, vyžadující nutnost hospitalizace a celkové anestézie a nižší dávková homogenita v cílovém objemu. V klinické praxi se můžeme setkat jednak s permanentní low dose rate (LDR či PBRT) implantací radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem, jedná se o zrna z palladia ( $Pd^{103}$ ) či jódu ( $I^{125}$ ), tak také s dočasnou vysokodávkovanou high dose rate (HDR) brachyterapií s použitím iridiových zrn ( $Ir^{192}$ ). V případě HDR brachyterapie je k dispozici možnost trojrozměrného plánování a tedy dokonalejší optimalizace

ozařovacího plánu. HDR brachyterapie může být použita u onemocnění s nízkým rizikem jako samostatná léčebná modalita, v případě vyššího rizika se kombinuje se zevní radioterapií, kdy ve formě boostu navyšuje dávku v cílovém objemu, tj. v prostatě. [32,33]

### **1.3.5 Hypofrakcionované režimy v zevní radioterapii**

Klinické ověření teoretického benefitu hypofrakcionačních režimů si vzaly za cíl práce nizozemských autorů (studie HYPRO) nebo jejich britských kolegů (studie CHHiP). Obě studie fáze III srovnávají konvenční frakcionaci s hypofrakcionačními režimy, primárním cílem je celkové přežití, ale vzhledem k tomu, že nábor do obou studií probíhal v letech 2007-2010 do studie HYPRO, resp. v letech 2002-2010 do studie CHHiP, máme v současné době výsledky zaměřené na srovnání akutní a chronické toxicity. Studie HYPRO zahrnuje celkem 820 pacientů, s karcinomem prostaty se středním a vysokým rizikem. Srovnává 2 režimy, a to režim s konvenční frakcionací 78Gy/39 frakcí/á 2 Gy a hypofrakcionovaný režim 64,6Gy/19 frakcí/á 3,4 Gy. V roce 2016 byla publikována data, která v klinické praxi nepotvrdila noninferiornost hypofrakcionačního schématu. Byl zaznamenán vyšší výskyt gastrointestinální i urologické toxicity stupně 2 dle RTOG akutní i chronické. Do studie CHHiP bylo zařazeno celkem 2100 pacientů, použity byly v poměru 1:1:1 celkem 3 frakcionační režimy: konvenční režim 74 Gy/37 frakcí/ á 2 Gy, a dále 2 různé hypofrakcionační režimy: 60Gy/20frakcí/á 3 Gy a 57 Gy/19frakcí /á 3 Gy. V této studii nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi jednotlivými rameny po 24 měsících sledování. [34, 35, 36]

### **1.3.6 Stereotaktická radioterapie**

Další stupeň v zavedení hypofrakcionačních schémat do klinické praxe zajistila dostupnost stereotaktické radioterapie (stereotactic body radiotherapy – SBRT, ev. SABR stereotactic ablative radiotherapy), která umožňuje aplikaci vysokých dávek v jednotlivých frakcích do limitovaného objemu, s tím souvisí také šetření přílehlých rizikových orgánů. Důkazy o efektivnosti a bezpečnosti této léčebné metody vycházejí dosud zejména ze zkušeností jednotlivých pracovišť, kde je tato metoda léčby k dispozici. Metaanalýza studií fáze II, ve které bylo zahrnuto 1100 pacientů, publikována Kingem v roce 2013 prokázala srovnatelné výsledky 5ti-letého přežití bez biochemického relapsu onemocnění, které dosahovaly 93% pro všechny pacienty, 95%

pro nízké rizikové pacienty, 84% pro pacienty se středním rizikem a 81% pro vysoce rizikové pacienty. Při hodnocení odpovědi na léčbu dochází k poklesu PSA, který je nejméně prvních 6 měsíců po léčbě, celkově pokračuje dále po dobu až tří let, nadir PSA dosahuje k 0,4 ng/mL. U části pacientů dochází k tzv. bounce fenoménu, který je definován jako dočasný nárůst PSA o 0,2ng/mL nad nadir. Tento fenomén bývá popsán u cca 30% pacientů, byl popsán častěji u mladších pacientů a jeho přítomnost není spojena s horší prognosou onemocnění. Vzhledem k době, po kterou je SBRT u karcinomu prostaty používána je zatím většina prací zaměřena zejména na toleranci léčby, na urologickou a gastrointestinální toxicitu. [37, 38]

### **1.3.7 CyberKnife v léčbě karcinomu prostaty**

Zavedení SBRT karcinomu prostaty je spojeno s rozvojem technologií a zejména se zavedením přístroje CyberKnife firmy Accuray do klinické praxe. Jedná se o lineární urychlovač speciálně uzpůsobený pro účely stereotaktické radioterapie, který je schopný sledovat cílový objem po celou dobu záření, a tím dosáhnout vysoké přesnosti a zároveň nízké zatížení okolních rizikových struktur. Zdrojem záření jsou fotony o energii 6MV, samotný lineární urychlovač se nachází na robotickém rameni, které je schopno rotace 358 stupňů kolem pacienta a umožňuje ozáření tenkým tužkovitým svazkem záření z více než 1200 různých pozic. Terapie na přístroji CyberKnife je neinvazivní, není nutné použití fixačních rámců, což zajišťuje komfort pro pacienty.

Historie použití přístroje CyberKnife sahá až do roku 1994, kdy byl touto technikou léčen první pacient v USA ve Stanfordu v rámci klinického testování. V roce 2001 byla léčba CyberKnifem schválena FDA (Food and Drug Administration) a postupně se rozšířila po celém světě. Léčba časných stádií karcinomu prostaty patří k nejčastěji používaným indikacím při použití přístroje CyberKnife v klinické praxi. Opačně se také dá uvést, že SBRT s použitím přístroje CyberKnife je také nejčastěji v praxi prováděnou stereotaktickou radioterapií pro karcinom prostaty. V práci australských autorů (Tan 2014), která srovnávala publikované studie využívající SBRT v léčbě karcinomu prostaty bylo 10 ze 14 studií s využitím přístroje CyberKnife, po jedné byly zastoupeny studie používající tomoterapii, IMRT, nonkoplanární konformní radioterapii a VMAT (volumetric modulated arc therapy). Z této práce jednoznačně vyplývá, že SBRT je do budoucna slibnou novou terapeutickou metodou pro léčbu karcinomu prostaty, s vysokou lokální kontrolou a toxicitou srovnatelnou

s normofrakcionálními režimy, zároveň je ve srovnání s těmito režimy kratší a signifikantně levnější.[39]

Obrázek 1: CyberKnife



#### 1.4 Toxicita léčby

Při velice dobré prognóze pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, a zároveň se zvyšující se incidencí tohoto onemocnění v populaci narůstá samozřejmě také počet pacientů, kteří dlouhodobě přežívají v kompletní remisi po léčbě. Pro tuto skupinu pacientů se tak dostává do popředí nejen efektivita onkologické terapie, ale také se stále větší důraz klade na kvalitu života pacientů po léčbě, a to jak bezprostředně po ní, tak i s odstupem až několika let. V dřívějších dobách se lékař při sledování pacienta zaměřoval na jednotlivé přesně definované potíže zejména urologického a gastrointestinálního charakteru, které hodnotil dle různých stupnic, např. RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer). Od hodnocení toxicity podle skupiny expertů v rámci organizace RTOG/EORTC byl v roce 1995 odvozen také další skórovací systém tzv. LENT/SOMA (The Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytic). Tento systém léčby vychází opět z vyšetření lékařem, ale odděleně se zde hodnotí subjektivní potíže pacienta, objektivní nálezy, a také nutnost terapeutického zákroku (tj. např. podávání antiidiaroidik, steroidů, nutnost používání vložek, kolostomie). Ve srovnání s hodnocením toxicity dle RTOG/EORTC se v rámci subjektivního stavu přidávají k dosud hodnoceným potížím také například přítomnost

tenesmů a zhoršení funkce svěračů, v objektivních nálezech se klade důraz také na přítomnost ulcerací a striktur.

V posledních letech se stále více v klinické praxi používají termíny kvalita života (quality of life –QoL) a také kvalita života ovlivněná zdravotním stavem (health related quality of life – HRQoL). Probíhaly práce, které srovnávaly hodnocení kvality života včetně jejich jednotlivých aspektů, tak, jak je hodnotí ošetřující lékař a samotný pacient. V práci amerických autorů se zaměřili na srovnání kvality života pacientů s karcinomem prostaty, kteří byli léčeni operačně nebo radioterapií, ale bez přidání hormonální terapie. Byla srovnávána akutní toxicita léčby a chronická toxicita s odstupem více než 2 roky po léčbě, hodnotily se zejména potíže s močením, se stolicí a sexuální funkce, ale také další oblasti jako celková kondice po léčbě, bolesti apod. Velice zajímavé bylo srovnání dvou skupin pacientů – jednak skupina léčena v letech 1995-2000 a dále v období 2001-2007. Přesto, že se v odborné literatuře klade v posledních na kvalitu života stále větší důraz, výsledky v obou skupinách byly obdobné, nebyl zde zaznamenán žádný statisticky významný posun v hodnocení lékařů a stále přetrvávají výrazné rozdíly v tom, jak kvalitu života pacienta po léčbě hodnotí lékař a jak ji vnímá samotný pacient. Tato práce se týkala zejména klinické praxe urologů, není tedy žádným překvapením, že nejlépe byly lékaři zdokumentovány potíže urologické a také sexuální dysfunkce, naopak se lékaři jen minimálně zajímali o potíže charakteru dlouhodobé zvýšené únavy, bolestí nebo střevní potíže.[40]

Na pomoc lékařům v jejich lepším porozumění a hodnocení kvality života bylo sestaveno několik typů dotazníků, které se zaměřují na různé oblasti potíží po léčbě, pacient je vyplní před léčbou a v různém časovém odstupu po léčbě. Jedním z prvních takových dotazníků byl již koncem 90. let 20. století University of California, Los Angeles, Prostate Cancer Index (UCLA-PCI), který obsahoval 20 otázek zaměřených zejména na urologické potíže. [41] Z něj je odvozen EPIC dotazník (EPIC-Expanded Prostate Cancer Index Composite). Původně se jednalo o padesátibodový dotazník, zaměřený na močovou inkontinenci, iritační potíže, na střevní symptomatiku, sexuální a hormonální stav pacientů a celkový zdravotní stav pacienta. Vzhledem ke svému rozsahu byl tento dotazník použitelný zejména pro potřeby studií, pro klinickou praxi byla nutná jeho úprava, zjednodušení na tzv. EPIC-26. Tento dotazník jsou schopni pacienti vyplnit za 10-15 minut, což výrazně zvyšuje spolupráci pacientů. Dalším krokem na cestě ke zvýšení compliance pacientů a tedy vyšší výtěžnosti dotazníku je možnost vyplnit dotazník online. V současnosti je k dispozici také nová verze dotazníku

EPIC, nazvaná EPIC-CP (Expanded Prostate Cancer Index Composite for Clinical Practice), která se skládá z 16 otázek na jediné straně, otázky se týkají pěti oblastí – tj. močové inkontinence, iritačních projevů při močení, střevních potíží, sexuálních dysfunkcí a hormonálního stavu pacientů (viz obr.)[42, 43, 44, 45, 46]

Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG:

Tabulka 2: RTOG skóre- akutní toxicita (stupeň 0 – žádná toxicita, stupeň 5 – úmrtí)

	<b>Stupeň 1</b>	<b>Stupeň 2</b>	<b>Stupeň 3</b>	<b>Stupeň 4</b>
<b>Močový měchýř</b>	Frekvence močení, nykturie 2x častější než před léčbou, dysurie, nucení na močení nevyžadující medikaci	Frekvence močení nebo nykturie s frekvencí delší než 1 hodina, dysurie, nucení na močení, spasmy močového měchýře vyžadující medikaci	Frekvence močení a nykturie co hodinu a častěji, dysurie, bolest pánve vyžadující pravidelnou medikaci, silná hematurie s/bez koagul	Hematurie vyžadující krevní převod, akutní obstrukce močového měchýře, ulcerace, nekroza
<b>Tlusté střevo/konečník</b>	Zvýšená frekvence nebo změna v kvalitě stolice nevyžadující medikaci, rektální dyskomfort bez nutnosti medikace	Průjem vyžadující medikaci, slizniční sekrece nevyžadující vložky, bolesti konečníku vyžadující medikaci	Průjem vyžadující parenterální podporu, krev ve stolici, odchod hlenů vyžadující vložky, abnormální břišní distenze	Akutní nebo subakutní obstrukce, fistula nebo perforace, krvácení vyžadující krevní převod, bolesti nebo tenesmy vyžadující dekompresi

Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC:

Tabulka 3: RTOG skóre- chronická toxicita (stupeň 0 – žádná toxicita, stupeň 5 – úmrtí)

	<b>Stupeň 1</b>	<b>Stupeň 2</b>	<b>Stupeň 3</b>	<b>Stupeň 4</b>
<b>Močový měchýř</b>	Lehká atrofie epitelu, drobné teleangiektázie, mikroskopická hematurie	Středně časté močení, generalizované teleangiektázie, intermitentní makroskopická hematurie	Velmi časté močení a dysurie, těžké generalizované teleangiektázie (často s petechiemi), častá hematurie, snížená kapacita močového měchýře (pod 150 ml)	Nekróza, kontrahovaný měchýř (kapacita pod 100 ml), těžká hemoragická cystitida
<b>Tlusté střevo</b>	Lehký průjem, mírné křeče, stolice 5x denně, lehký rektální výtok nebo krvácení	Středně těžký průjem nebo koliky, stolice více než 5x denně, nadměrná tvorba hlenu, intermitentní krvácení	Obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgický zákrok	Nekróza, perforace, píštěl

Obrázek 2: Formulář – Expanded Prostate Cancer Index Composite For Clinical Practice

**Expanded Prostate Cancer Index Composite for Clinical Practice (EPIC-CP)**  
 A Clinical Tool to Measure Urinary, Bowel, Sexual and Vitality/Hormonal Health      Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Patients:** Please answer the following questions by checking the appropriate checkbox. All questions are about your health and symptoms in the **LAST FOUR WEEKS**. Select one answer for each question.

**1. Overall, how much of a problem has your urinary function been for you?**  
 No problem     Very small problem     Small problem     Moderate problem     Big problem

**2. Which of the following best describes your urinary control?**  
 0  Total control    1  Occasional dribbling    2  Frequent dribbling    4  No urinary control    \_\_\_\_\_

**3. How many pads or adult diapers per day have you been using for urinary leakage?**  
 0  None    1  One pad per day    2  Two pads per day    4  Three or more pads per day    \_\_\_\_\_

**4. How big a problem, if any, has urinary dripping or leakage been for you?**  
 0  No problem    1  Very small problem    2  Small problem    3  Moderate problem    4  Big problem    \_\_\_\_\_  
 CLINICIANS: ADD the answers from questions 2-4 to calculate the **Urinary Incontinence Symptom Score (out of 12):**

**5. How big a problem, if any, has each of the following been for you?**

	No problem	Very small problem	Small problem	Moderate problem	Big problem
a. Pain or burning with urination _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
b. Weak urine stream/incomplete bladder emptying _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
c. Need to urinate frequently _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____

CLINICIANS: ADD the answers from questions 5a-5c to calculate the **Urinary Irritation/Obstruction Symptom Score (out of 12):**

**6. How big a problem, if any, has each of the following been for you?**

	No problem	Very small problem	Small problem	Moderate problem	Big problem
a. Rectal pain or urgency of bowel movements _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
b. Increased frequency of your bowel movements _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
c. Overall problems with your bowel habits _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____

CLINICIANS: ADD the answers from questions 6a-6c to calculate the **Bowel Symptom Score (out of 12):**

**7. How would you rate your ability to reach orgasm (climax)?**  
 0  Very good    1  Good    2  Fair    3  Poor    4  Very poor to none    \_\_\_\_\_

**8. How would you describe the usual quality of your erections?**  
 0  Firm enough for intercourse    1  Firm enough for masturbation and foreplay only    2  Not firm enough for any sexual activity    4  None at all    \_\_\_\_\_

**9. Overall, how much of a problem has your sexual function or lack of sexual function been for you?**  
 0  No problem    1  Very small problem    2  Small problem    3  Moderate problem    4  Big problem    \_\_\_\_\_  
 CLINICIANS: ADD the answers from questions 7-9 to calculate the **Sexual Symptom Score (out of 12):**

**10. How big a problem, if any, has each of the following been for you?**

	No problem	Very small problem	Small problem	Moderate problem	Big problem
a. Hot flashes or breast tenderness/enlargement _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
b. Feeling depressed _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____
c. Lack of energy _____	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> _____

CLINICIANS: ADD the answers from questions 10a-10c to calculate the **Vitality/Hormonal Symptom Score (out of 12):**

---

CLINICIANS: Add the five domain summary scores to calculate the **Overall Prostate Cancer QOL Score (out of 60):**

A downloadable version of EPIC-CP can be found at <http://www.bidmc.org/epic>

## 1.5 Léčba přístrojem CyberKnife- praktické provedení

Před samotnou radioterapií je v případě léčby karcinomu prostaty nutné označit ozařovaný objem, tj. prostatu, rtg kontrastními markery. Pro léčbu CyberKnifem je nezbytné, aby ozařovací objem byl viditelný na rentgenových snímcích během



ozařování, a jsou tedy ozařovány např. plicní léze přímo viditelné na rentgenových snímcích, nebo v případě měkkých tkání jako je také prostata, musíme ozařovaný objem označit rtg kontrastními markery. Pacientům jsou do prostaty zavedeny 4 Au markery, tzv. fiducials -zlatá zrna o velikosti 5x1x1mm. Aplikace probíhá transrektálně pod ultrazvukovou kontrolou, standardně jsou pacienti chráněni ATB clonou při aplikaci a po ní. Během výkonu mají pacienti zaveden močový katetr, s katetrem je provedeno také plánovací CT k vizualizaci průběhu uretery v oblasti prostatické tkáně.

Obrázek 3: Jehla k implantaci fiducials



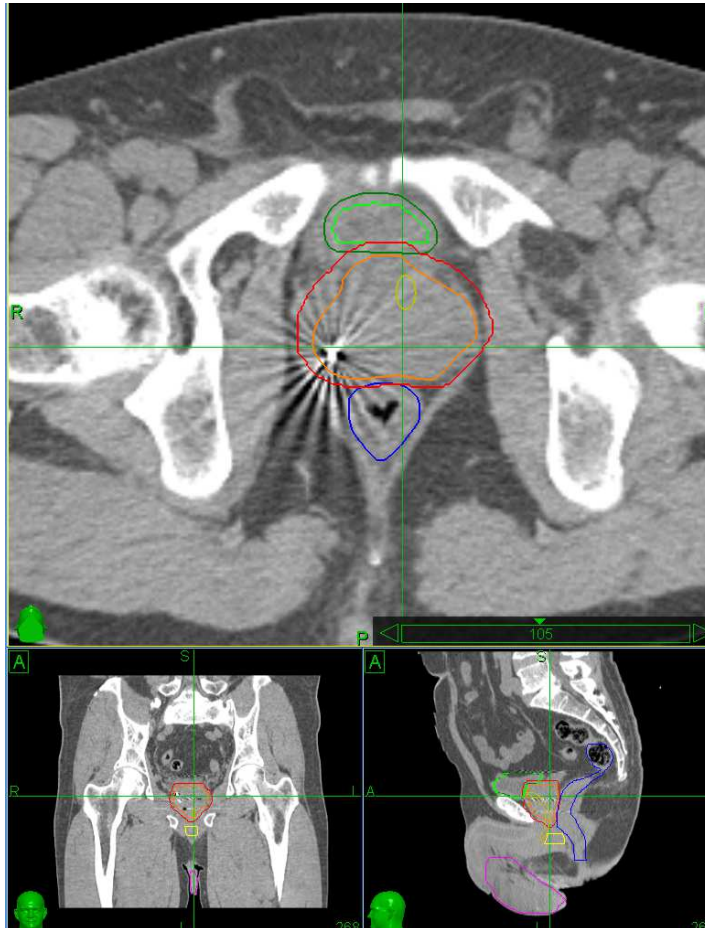
Obrázek 4: Fiducials



S odstupem minimálně 7 dnů od zavedení fiducials pacienti absolvují plánovací CT a navigační MRI pánve, vyšetření je provedeno za identických podmínek – tj. v supinační poloze s podložením dolních končetin. Tloušťka jednotlivých CT řezů je 1,5 mm, CT snímky pokrývají jednak plánovaný cílový objem, ale dále také oblast 15 cm nad a pod tímto objemem, protože samotné ozařovací svazky vstupují do těla pacienta v takto rozsáhlém objemu. K zajištění co nejvyšší míry reprodukovatelnosti polohy probíhá CT vyšetření a následně i samotná SBRT s prázdným konečníkem a plným močovým měchýřem. Pro přesné zakreslení cílových objemů provádí lékař fúzi obrazů CT (a to jednak plánovacího CT se zavedenými fiducials, a také CT před zavedením zrn s močovým katetrem) a navigační MR. CTV zahrnuje pro karcinomy s nízkým rizikem prostatu, u nádorů se středním rizikem konturujeme prostatu a semenné vajíčky. Při stanovení velikosti lemu mezi CTV a PTV vycházíme ze studií, které udávají rozsah interfrakcionačních a také intrafrakcionačních pohybů prostaty, dále zohledňujeme denní set-up chyby v nastavení pacienta. PTV je určen jako CTV + lem 3 mm ve všech rovinách pro nízké rizikové nádory, CTV + lem 5 mm pro středně

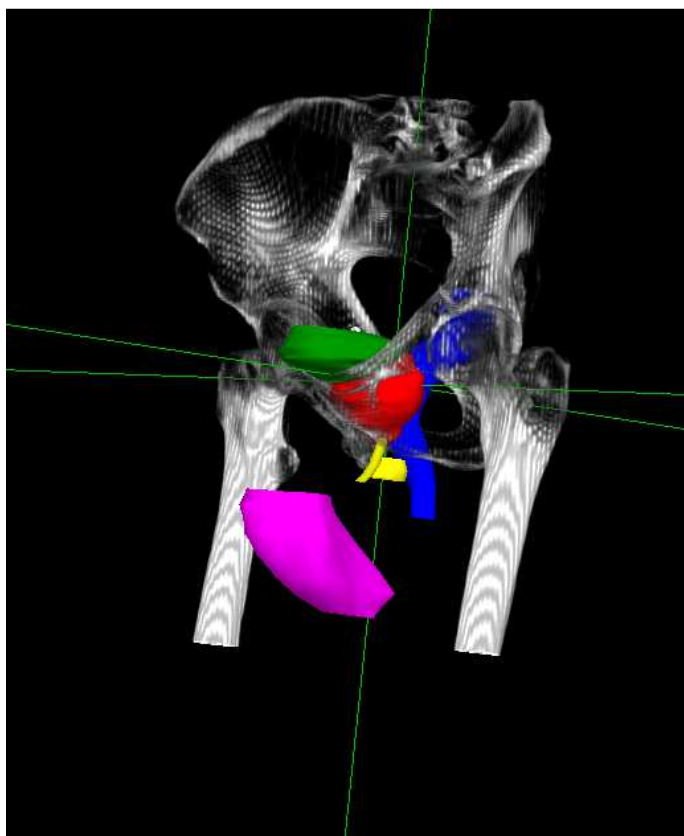
rizikové karcinomy ve všech rovinách mimo dorzální, kde je lem 3 mm (ke snížení rizika postižení rektální sliznice). Jako rizikové orgány konturujeme rektum, stěnu močového měchýře, bulbus penisu a uretru.

Obrázek 5: Zakreslené cílové objemy v transversální, koronární a sagitální rovině



CTV (oranžová), PTV (červená), konečník (modrá), stěna močového měchýře (světle+tmavě zelená), skrotum (fialová), bulbus penisu (žlutá), uretra (tmavší žlutá)

Obrázek 6: 3D simulace zakonturovaných struktur



Poté, co lékař zakonturuje veškeré cílové objemy a rizikové orgány, následuje práce fyzika, který zodpovídá za fyzikální plánování, za dodání požadované dávky do cílového objemu a zároveň za šetření rizikových orgánů. Při plánování na našem pracovišti využíváme plánovací systém MultiPlan. Fyzik vytváří izodózní plán, kdy předepisuje dávku na určitou izodózu, v případě ozařování prostaty většinou na 80% izodózu. Výsledkem plánování je nonkoplanární, neizocentrický ozařovací plán, který se skládá z vysokého počtu jednotlivých polí (cca 150 polí), používá se variabilní kolimátor nazývaný Iris. Vzhledem k vysoké technické náročnosti a extrémní přesnosti při ozařování jsou ve srovnání s konvenčním plánováním mnohem delší časy jednotlivých frakcí, v případě karcinomu prostaty dosahují časy cca 30-45 minut. Během plánování je nutné dodržet toleranční dávky na jednotlivé orgány: rektum:  $D_{20ml} < 25Gy$ , stěna močového měchýře:  $D_{15ml} < 18Gy$ , bulbus penis:  $D_{3ml} < 30Gy$ , uretra:  $D_{max} < 38Gy$ . Předepsaná cílová dávka na PTV v případě SBRT karcinomu prostaty je  $5 \times 7,25 Gy$  (tj.  $36,25 Gy/5$  frakcí), aplikace probíhají obden (ke snížení rektální toxicity).

Informace o vypočítaných dávkách jsou v tabulce, která je součástí fyzikálního plánu. Jsou zde k dispozici vypočítané dávky pro jednotlivé struktury – minimální,

střední a maximální dávka v cGy, dále hodnoty tří indexů, podle kterých hodnotíme kvalitu plánu a hodnota procentuálního pokrytí plánovaných objemů (tj. objem tumoru, který dostal předepsanou dávku, dělený celkovým objemem tumoru, krát 100).

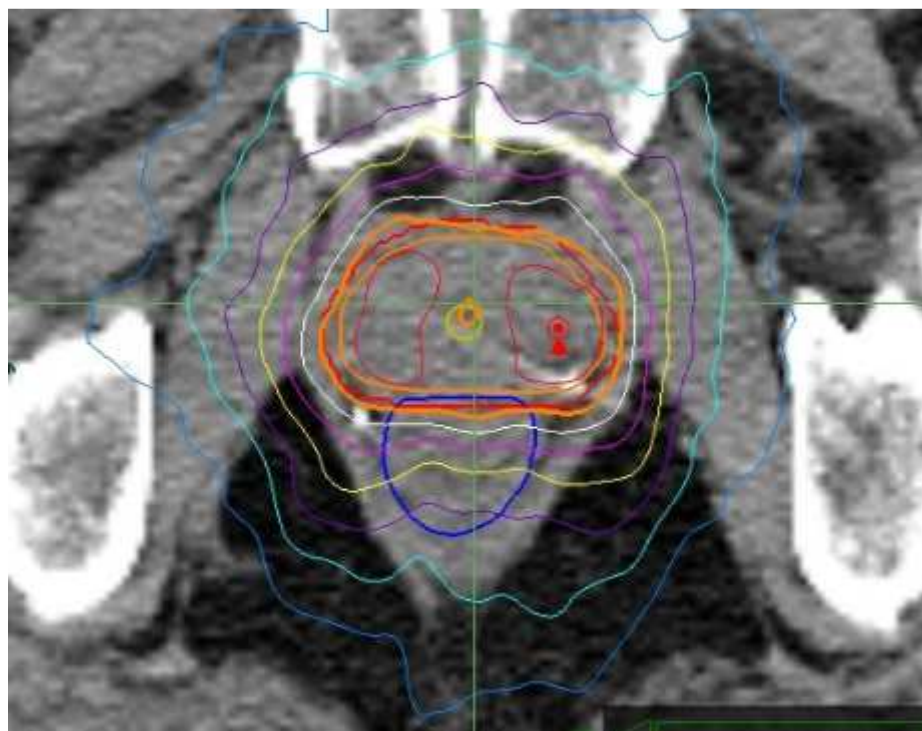
- Index konformality (CI): poměr celkového objemu tkáně, který dostal předepsanou dávku nebo větší dávku v předepsané izodóze, k objemu tumoru, který dostal předepsanou dávku nebo větší
- Nový index konformality (nCI): je to index CI vynásobený poměrem celkového objemu tumoru k objemu tumoru, který dostal předepsanou nebo větší dávku k dané izodóze
- Index homogenity (HI): poměr maximální dávky k dávce předepsané

Dále je součástí fyzikálního plánu také graf DVH a izodózní plán ve všech třech rovinách. [47]

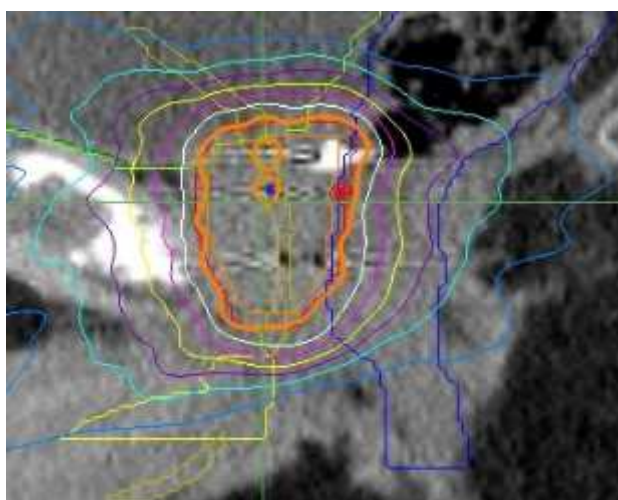
Tabulka 4: Vypočítané dávky včetně indexu konformality, homogenity a pokrytí

Dose Statistics Table		Dx Vx Values		Plan Information				
	Name	Min (cGy)	Mean (cGy)	Max (cGy)	CI	nCI	HI	Coverag (%)
	CTV	3564.60	4015.45	4588.61	1.76	1.78	1.27	99.0
	Testes-scrotum	39.63	123.90	1125.25	n/a	n/a	n/a	n.
	Bladder	76.53	945.50	3878.84	n/a	n/a	n/a	n.
	Bladder wall	77.30	718.41	3726.48	n/a	n/a	n/a	n.
	Rectum	61.55	945.70	3944.59	n/a	n/a	n/a	n.
	Urethra	116.93	2267.20	3839.07	n/a	n/a	n/a	n.
	Bulbus penis	185.83	1085.22	2836.21	n/a	n/a	n/a	n.
	PTV	3433.18	3949.74	4588.61	1.18	1.21	1.27	97.5
	Skin	26.26	181.56	4588.61	n/a	n/a	n/a	n.

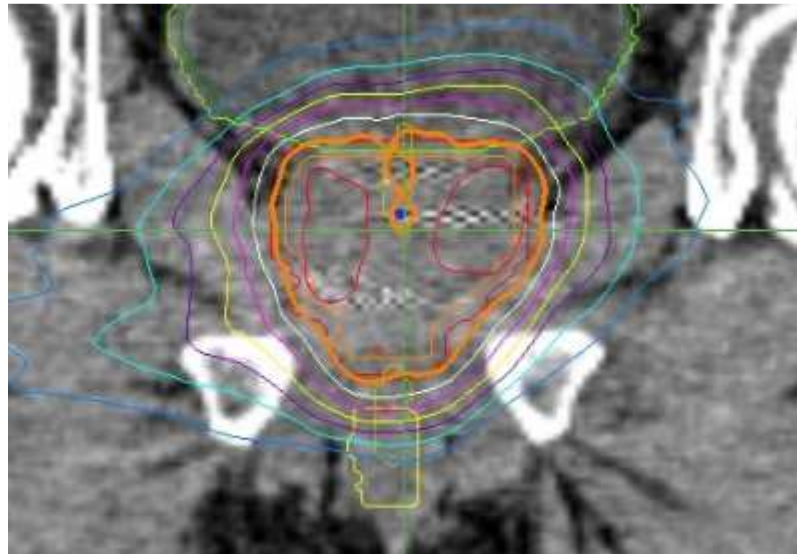
Obrázek 7: Transversální řez



Obrázek 8: Sagitální řez

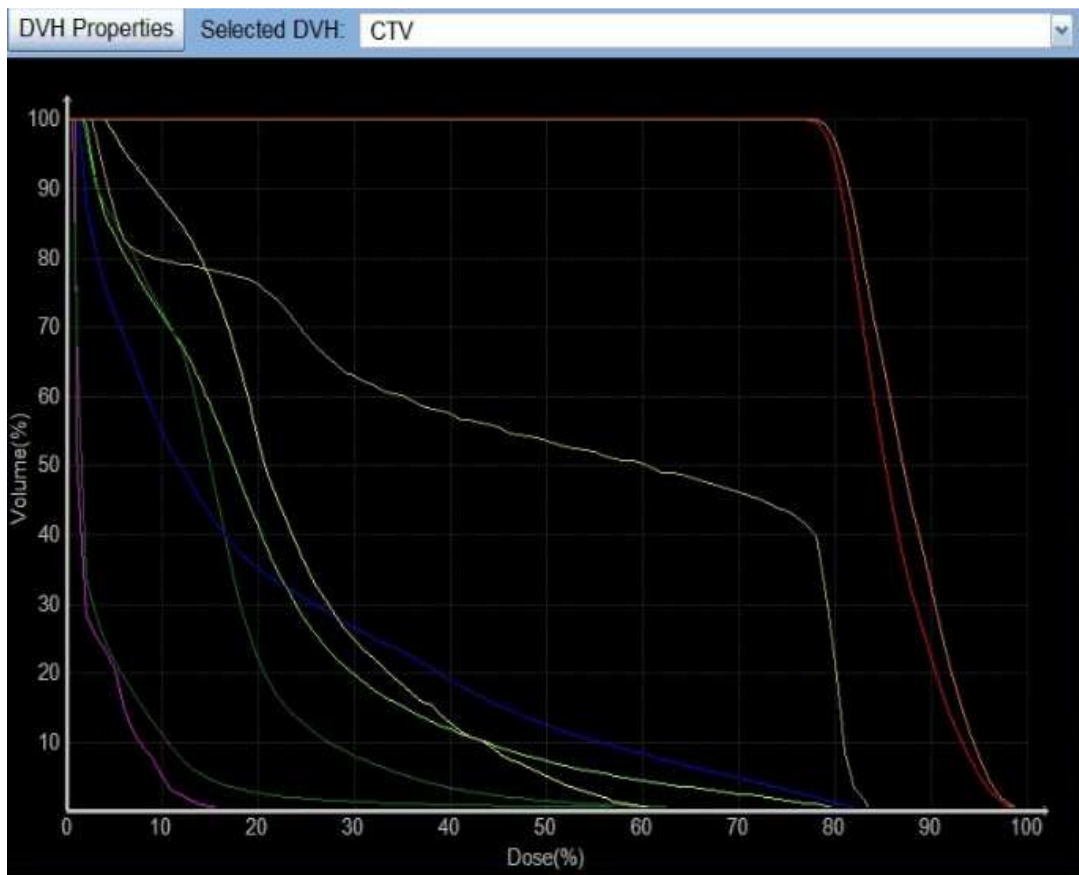


Obrázek 9: Koronální řez



Zakreslené cílové objemy včetně izodóz: modrá barva – 20% izodóza, tmavě fialová barva 40% izodóza, bílá barva 70% izodóza, oranžová barva 79% izodóza, červená barva 90% izodóza

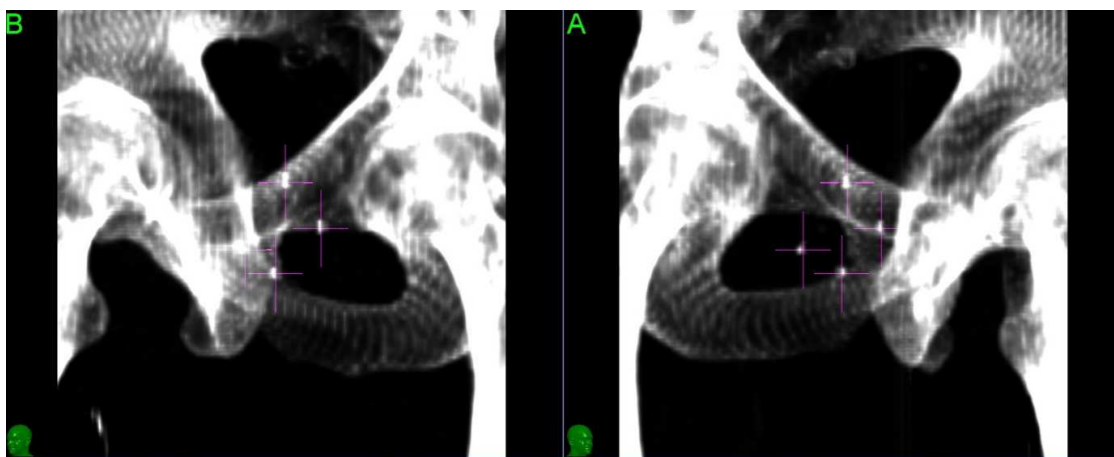
Obrázek 10: Graf DVH (barvy viz konturace orgánů)



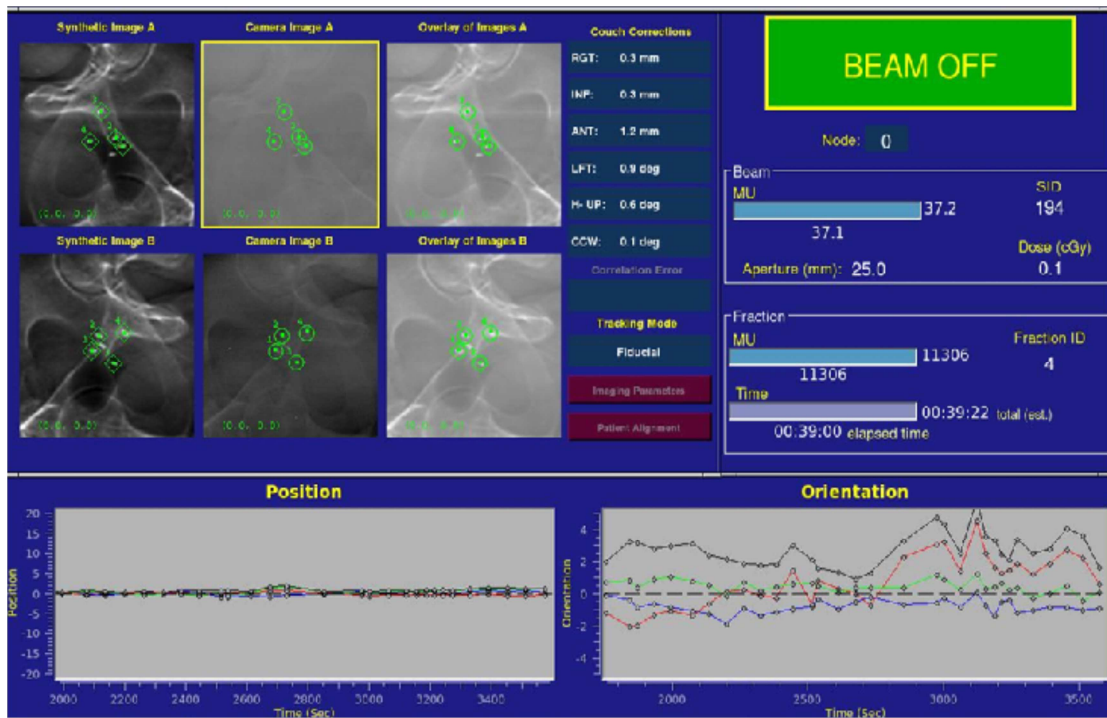
Samotné praktické provedení jednotlivých frakcí radioterapie probíhá v režii radiologického asistenta. Před ozářením je nutné správně polohovat pacienta na

ozařovacím stole, do identické polohy jako při plánovacím CT. Následně je poloha ozařovaného objemu (tj. v tomto případě prostaty označené Au fiducials) zkontrolována pomocí rentgenových snímků se snímky z plánovacího CT. Pokud neodpovídá aktuální poloha fiducials požadovaným parametrům, probíhá dále tzv. fáze Alignment (vyrovnání), kdy laborant může pohybovat stolem, na kterém je pacient uložen v translačních i rotačních rovinách, dokud parametry vzdáleností jednotlivých fiducials nesplňují předem dané hodnoty. Pohyby stolu umožňuje robotické rameno, které jej nese, a díky němuž může laborant upravovat polohu pacienta přímo z ovladovny před zahájením ozařování i během něj. Obdobné rameno nese elektronové dělo a na samotném konci má připevněn kompaktní lineární urychlovač. Další fází po nastavení a vyrovnání pacienta ve správné poloze je tzv. fáze Delivery (dodání dávky). Během průběhu každé jednotlivé frakce je nadále pacient opakovaně kontrolován a je sledován intrafrakční pohyb ozařovaného orgánu, tj. prostaty. Tento systém se nazývá InTempo, časový interval mezi jednotlivými snímky lze nastavit v rozsahu od 15 do 150 sekund. V případě, že dojde k pohybu prostaty mimo předem dané odchylky, je ozařování přerušeno a pacientova poloha musí být opět upravena do předepsaných rozmezí. Celý průběh každé frakce je monitorován a zaznamenáván v grafu, můžeme tedy sledovat pohyb cílového objemu, v tomto případě tedy prostaty, po celou dobu radioterapie. [48]

Obrázek 11: Rtg snímky z rentgenek umístěných v ozařovně, které snímají polohu fiducials při RT (fiducials označená fialovým křížkem)



Obrázek 12: Příklad obrazovky, na které radiologický asistent sleduje průběh radioterapie



Vlevo nahoře kontrola pozice fiducials, dole změny polohy zrn v translačních (dole vlevo) a rotačních (dole vpravo) rovinách v průběhu ozařovací frakce.



# PRAKTICKÁ ČÁST

## 2 Soubor pacientů a metodika práce

V období od srpna 2010 do července 2012 bylo na našem pracovišti léčeno hypofrakcionovanou stereotaktickou radioterapií na přístroji CyberKnife 261 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, z tohoto počtu bylo 175 (tj. 64%) pacientů s onemocněním nízkého rizika a 86 (tj. 33%) pacientů s onemocněním středního rizika. Vstupními kritérii pro léčbu SBRT bylo onemocnění lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem, ev. prognosticky příznivější skupina pacientů se středním rizikem, kdy za horní hranici pro indikaci léčby SBRT bylo PSA max. 15,0 ng/mL a Gleasonovo skóre 3+4. Soubor zahrnuje muže ve věku 46-83 let, medián věku byl 67 let, vstupní hodnoty PSA se pohybovaly v rozmezí 1,5-15,0 ng/mL (medián 6,7 ng/mL), velikost CTV (clinic target volume), který určuje velikost prostaty při zahájení terapie, v rozmezí 18-67 ml (medián 49 ml). Nejčastěji zastoupeným klinickým stádiem onemocnění bylo stádium T1c ve 154 případech, dále T2a u 48 pacientů, T2b u 30 pacientů, T2c u 13 pacientů, T1b u 7 pacientů a T1a u 5 pacientů, u 4 pacientů bylo stádium urologem hodnoceno jako T1-2 bez přesnější specifikace. Gleasonovo skóre v součtu 6 a méně bylo u 228 pacientů, Gleasonovo skóre 7 – tj. 3+4 u celkem 33 pacientů.

Všichni pacienti v tomto souboru absolvovali SBRT na přístroji CyberKnife. Předepsaná cílová dávka byla ve všech případech 36,25 Gy v 5 frakcích po 7,25 Gy aplikovaná obden. CTV (clinical target volume) zahrnoval pro pacienty s nízkým rizikem prostatu, pro pacienty se středním rizikem prostatu a semenné vajíčky. Dávka byla vypočítána na PTV (planning target volume), který zahrnoval CTV s lemem 5 mm ve všech směrech mimo dorzální, kdy byl lem snížen na 3 mm.

Pro hodnocení kvality života pacienti vyplnili modifikovaný EPIC dotazník, a to nejprve před léčbou, následně 3 měsíce a 1-4 roky po ukončení léčby. Akutní a chronická urologická a gastrointestinální toxicita byla hodnocena podle škály RTOG lékařem při pravidelných dispenzárních kontrolách, akutní toxicita při kontrole za 3 měsíce po ukončení léčby, chronická kontrola s minimálním odstupem 2 roky po léčbě.

Ke grafickému zobrazení celkového přežití byla použita Kaplan-Meierova metoda, pro statistické zhodnocení jednotlivých parametrů kvality života je využita analýza rozptylu ANOVA (Analysis of variance).

Tabulka 5: Charakteristiky souboru pacientů

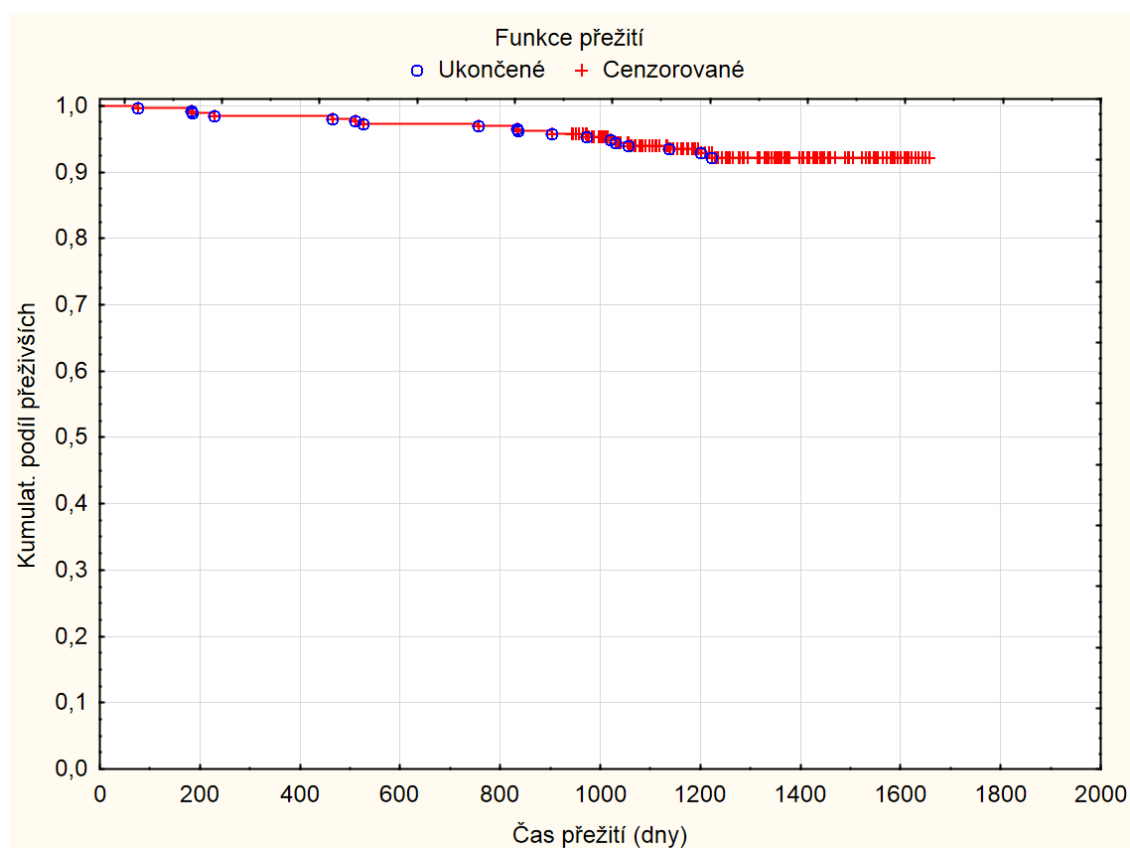
	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Medián</b>
<b>Věk (roky)</b>	46	83	67
<b>Hodnota PSA (ng/mL)</b>	1,5	15,0	6,7
<b>Velikost CTV (ml)</b>	18	67	49

## 3 Výsledky

### 3.1 Celkové přežití po léčbě

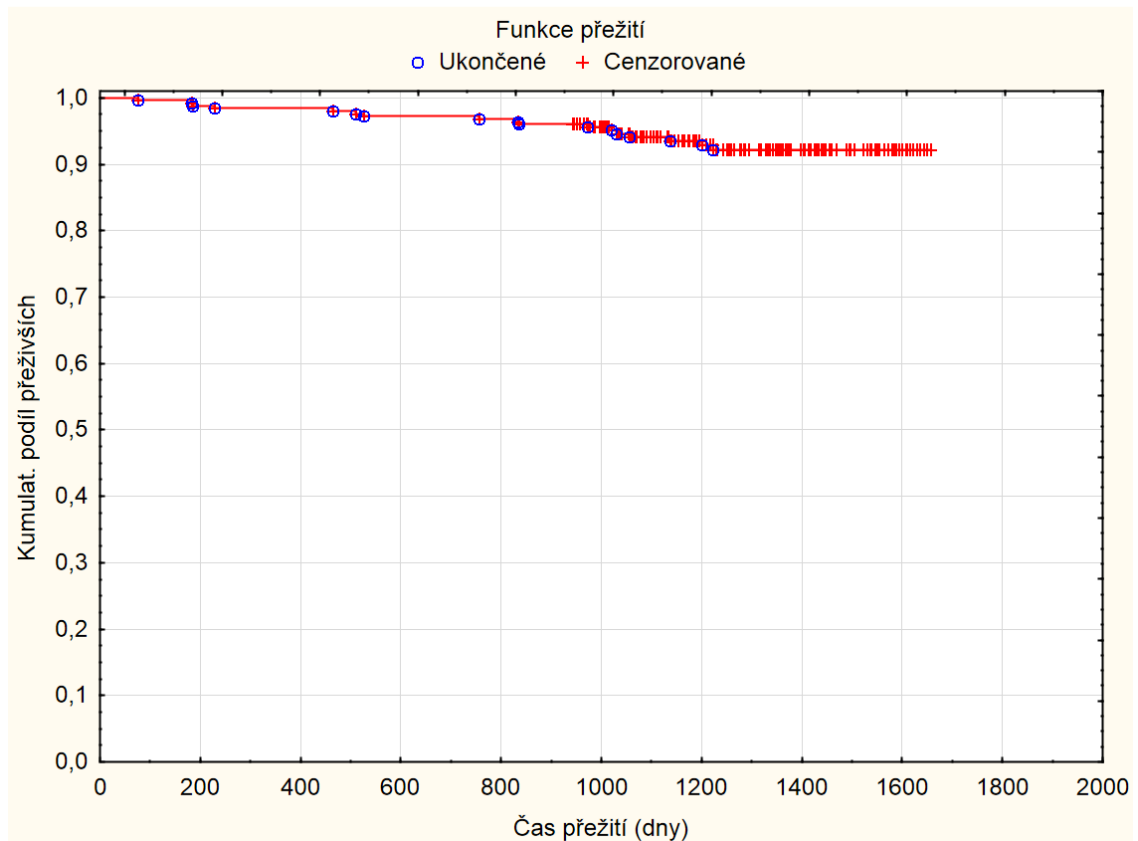
Všech 261 pacientů absolvovalo celou plánovanou léčbu – tj. 5 frakcí. Celková doba léčby byla v průměru 11 dnů (v rozmezí 9-20 dnů). Celkové přežití pacientů po léčbě je očekávaně vysoké, během sledovaného období zemřelo po léčbě 18 pacientů (tj. 6,9%), ani v jednom případě nebylo úmrtí v souvislosti s onemocněním karcinomem prostaty.

Graf 4: Kumulativní přežití pacientů po léčbě



Celkem u 11 pacientů byla před zahájením radioterapie aplikována hormonální terapie, většinou v indikaci rajónních urologů před prvním vyšetřením na naší klinice. Hormonální terapie byla aplikována prostřednictvím podání LHRH agonistů, ev. antiandrogenů nebo jejich kombinací. Křivka přežití po vyloučení těchto pacientů je zobrazena v následujícím grafu.

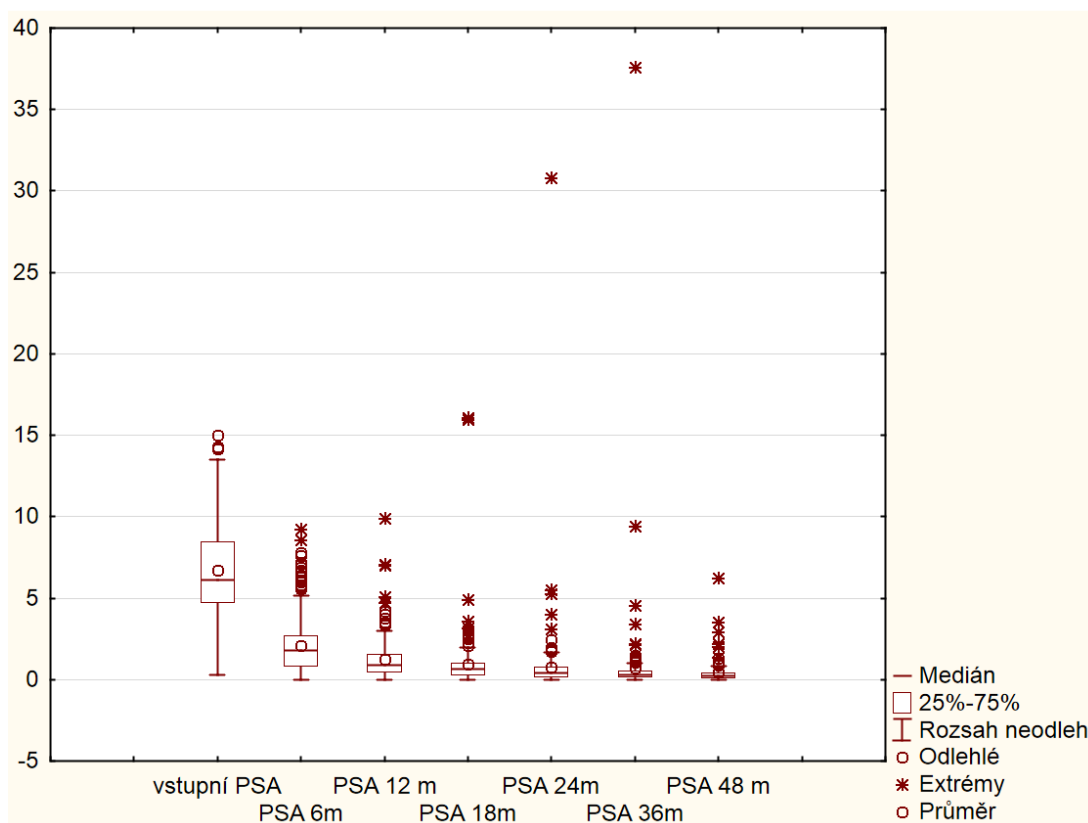
Graf 5: Kumulativní přežití pacientů po léčbě s vyloučením pacientů s hormonální terapií



### 3.2 Vývoj PSA po léčbě

V rámci hodnocení účinnosti léčby byl hodnocen vývoj PSA po léčbě. Z následujícího grafu a tabulky vyplývá, že nejvýraznější pokles PSA byl zaznamenán v prvních šesti měsících po léčbě, dále byl pokles pozvolnější, nicméně je trend k dalšímu snižování PSA po celé sledované období. Medián PSA 36 měsíců po léčbě je 0,29 ng/mL (v rozmezí 0-37,6 ng/mL).

Graf 6: Vývoj PSA po léčbě



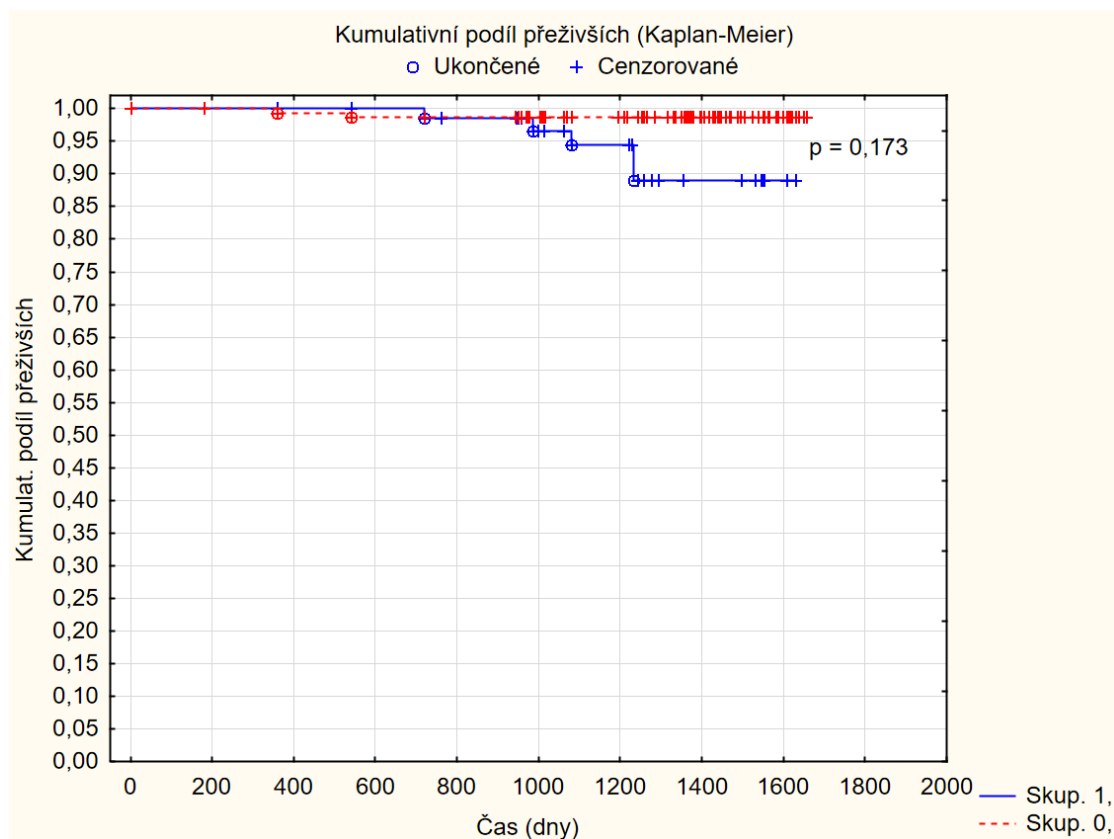
Tabulka 6: Vývoj PSA po léčbě

Proměnná	Popisné statistiky							
	N platných	Průměr	Int. spolehl. -95,000%	Int. spolehl. 95,000%	Medián	Minimum	Maximum	Sm.odch.
vstupní PSA	261	6,700092	6,361959	7,038225	6,100000	0,290000	15,000000	2,774171
PSA 6m	249	2,063739	1,857261	2,270217	1,800000	0,000000	9,220000	1,654248
PSA 12 m	220	1,230082	1,064162	1,396002	0,875000	0,000000	9,930000	1,248692
PSA 18m	207	0,968401	0,737551	1,199251	0,650000	0,000000	16,110000	1,684643
PSA 24m	199	0,752452	0,435962	1,068942	0,390000	0,000000	30,800000	2,263996
PSA 36m	176	0,684659	0,248795	1,120523	0,275000	0,000000	37,600000	2,929853
PSA 48 m	108	0,462815	0,313553	0,612076	0,230000	0,004000	6,220000	0,782477

Dále jsme sledovali, zda se liší četnost výskytu biochemického relapsu u pacientů s nízkým rizikem onemocnění (tj. T1- T2a, GS max 6, PSA max 10 ng/mL) a středním rizikem onemocnění (tj. T2b+c, GS 3+4 nebo PSA 10,1- 15,0 ng/mL). Za biochemický relaps jsme považovali dle Phoenixovy definice vzestup PSA na hodnotu nadíru PSA + 2 ng/mL. Během sledovaného období se u skupiny pacientů s onemocněním ve středním riziku vyskytly 4 (4,65%) případy biochemického relapsu, ve skupině s nízkým rizikem 2 (1,14%) případy. Výsledná p hodnota Gehan-Wilcoxonova testu  $p = 0,173$  neprokazuje statisticky významné zhoršení prognózy pacientů se středním rizikem. Pokud jsme pro klasifikaci středního rizika zadali pouze hodnotu PSA a GS, bylo pacientů ve skupině nízkého rizika 210 a středního rizika 51,

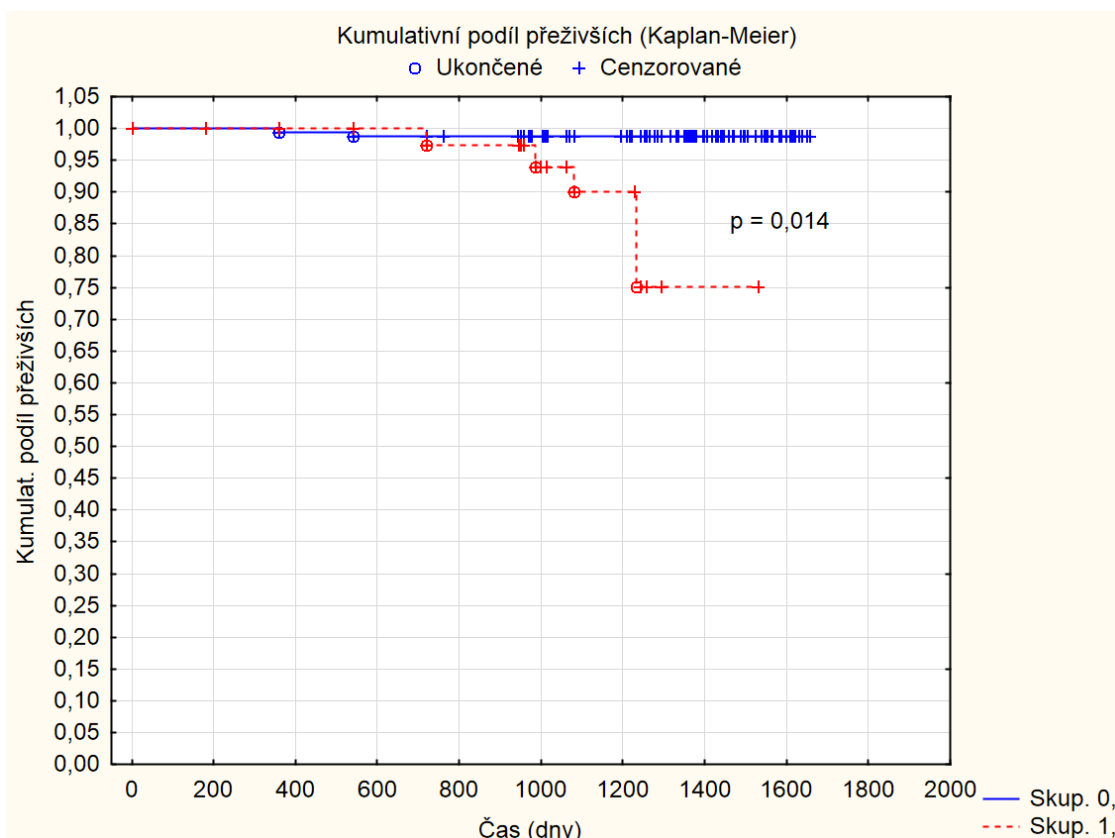
biochemický relaps byl potvrzen u 2 pacientů nízkého rizika (0,95%) a 4 pacientů středního rizika (7,48%). Výsledná hodnota Gehan-Wilcoxonova testu  $p = 0,014$  ukazuje na horší výsledky pacientů se středně rizikovým karcinomem dle PSA a GS. K této subanalýze jsme se rozhodli na základě skutečnosti, že hodnoty PSA a GS jsou exaktně definovány, zatímco hodnocení rozsahu tumoru, tj. hodnota T v rámci TNM klasifikace, je závislá do vysoké míry na zkušenosti vyšetřujícího urologa a její určení na základě DRE a ultrazvukového vyšetření se shoduje se skutečností pouze ve zhruba 50% případů. [5]

Graf 7: Kumulativní přežití rozdělené podle rizika onemocnění



Skupina 1 pacienti s onemocněním s nízkým rizikem (T1- T2a, GS max 6, PSA max 10 ng/mL), skupina 0 pacienti se středním rizikem (T2b+c, GS 3+4 nebo PSA 10,1- 15,0 ng/mL)

Graf 8: Kumulativní přežití rozdělené podle rizika onemocnění



Skupina 1 pacienti s onemocněním s nízkým rizikem (GS max 6, PSA max 10 ng/mL), skupina 0 pacienti se středním rizikem (GS 3+4 nebo PSA 10,1- 15,0 ng/mL)

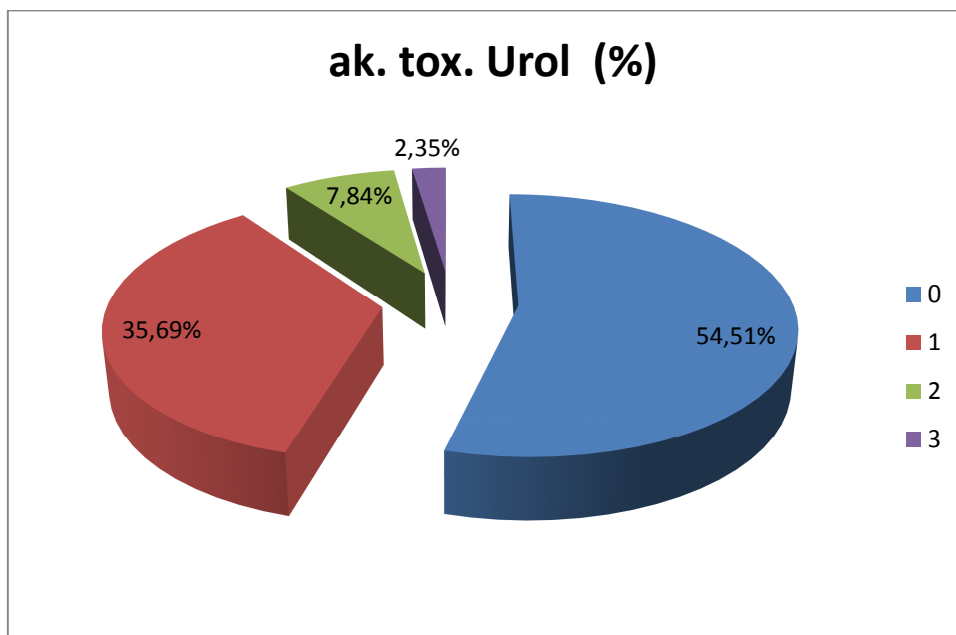
### 3.3 Toxicita léčby

Akutní toxicita byla hodnocena u 256 pacientů při kontrole za 3 měsíce po ukončení léčby podle RTOG škály. Nejvyšší zaznamenaná urologická toxicita byla stupně 3 dle RTOG u 6 pacientů (tj. 2,35%), gastrointestinální toxicita stupně 3 dle RTOG byla zjištěna u 7 pacientů (tj. 2,73%). U žádného pacienta nebyla urologická ani gastrointestinální toxicita 4. stupně dle RTOG.

Tabulka 7: Hodnocení akutní urologické toxicity léčby

ak. tox. Urol	Četnost	%
0	139	54,51%
1	91	35,69%
2	20	7,84%
3	6	2,35%
<b>Celkem</b>	<b>256</b>	

Graf 9: Hodnocení akutní urologické toxicity léčby

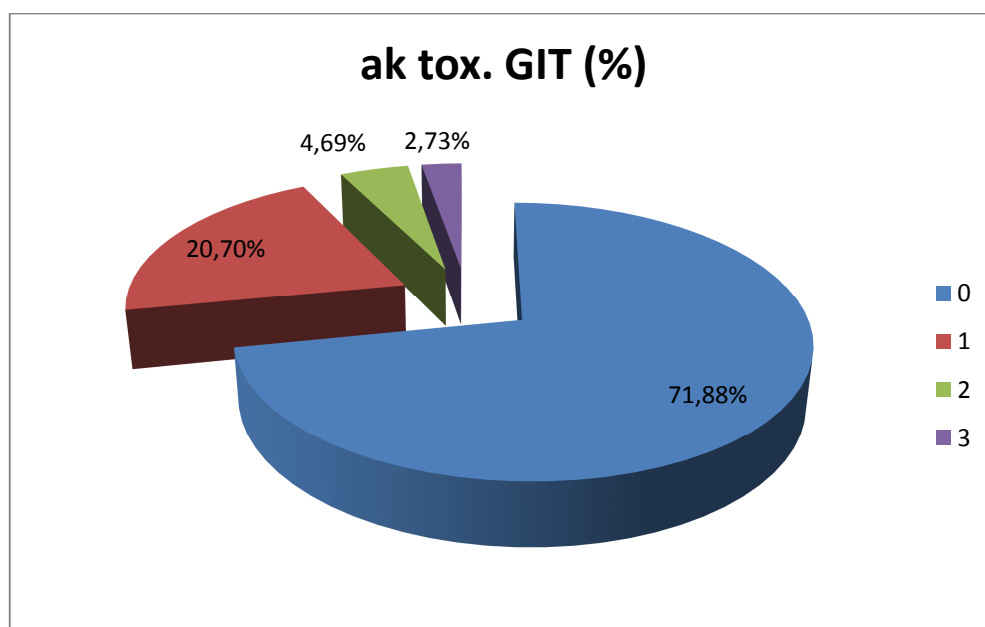




Tabulka 8: Hodnocení akutní gastrointestinální toxicity léčby

ak tox. GIT	Četnost	%
0	184	71,88%
1	53	20,70%
2	12	4,69%
3	7	2,73%
<b>Celkem</b>	<b>256</b>	

Graf 10: Hodnocení akutní gastrointestinální toxicity léčby

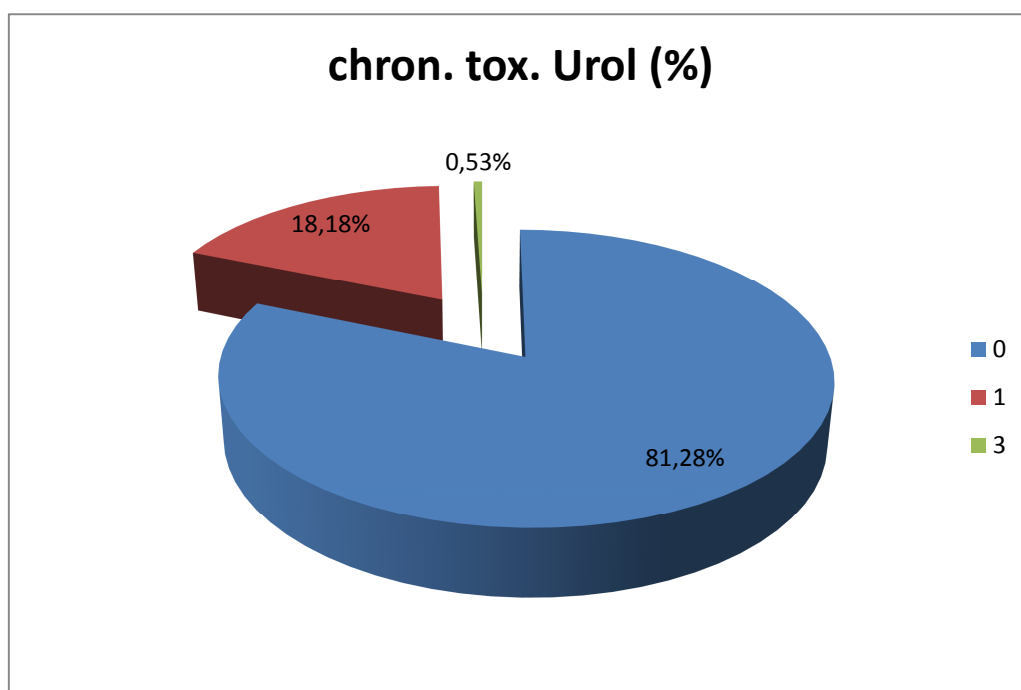


Chronická toxicita byla hodnocena lékařem během dispenzárních kontrol s minimálním odstupem 2 roky po radioterapii u 187 pacientů urologická toxicita, respektive u 189 pacientů gastrointestinální toxicita. Chronická urologická toxicita stupně 3 byla popsána u 1 pacienta (tj. 0,53%), nejvyšší chronická gastrointestinální toxicita byla pouze stupně 2 u 2 pacientů (tj. 1,06%).

Tabulka 9: Hodnocení chronické urologické toxicity léčby

chron. tox. Urol	Četnost	%
0	152	81,28%
1	34	18,18%
3	1	0,53%
<b>Celkem</b>	<b>187</b>	

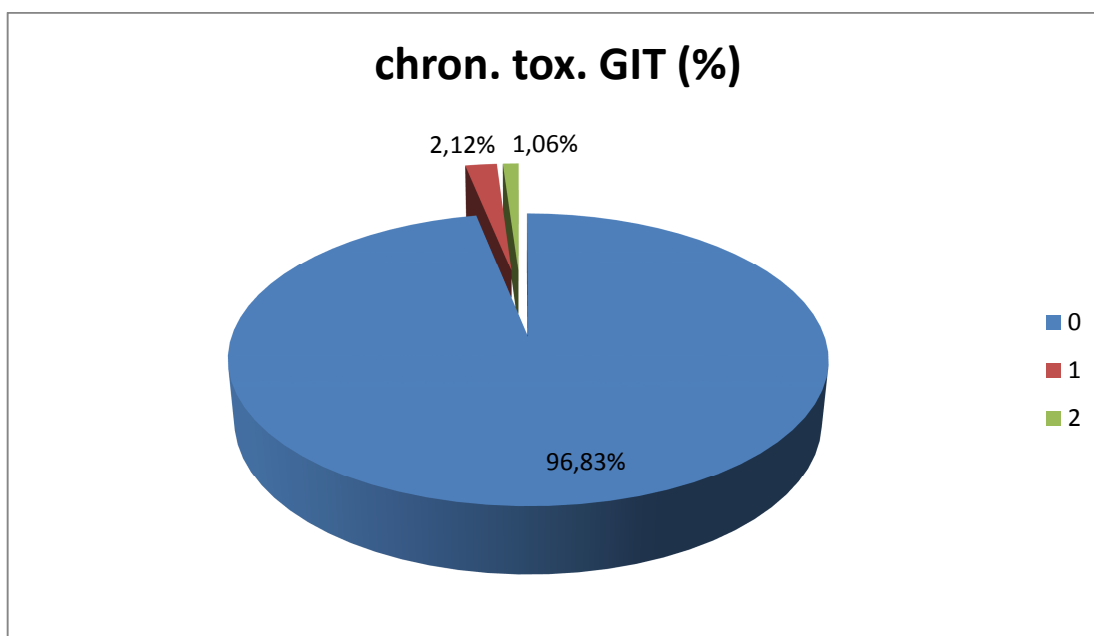
Graf 11: Hodnocení chronické urologické toxicity léčby



Tabulka 10: Hodnocení chronické gastrointestinální toxicity léčby

chron. tox. GIT	Četnost	%
0	183	96,83%
1	4	2,12%
2	2	1,06%
<b>Celkem</b>	<b>189</b>	

Graf 12: Hodnocení chronické gastrointestinální toxicity léčby

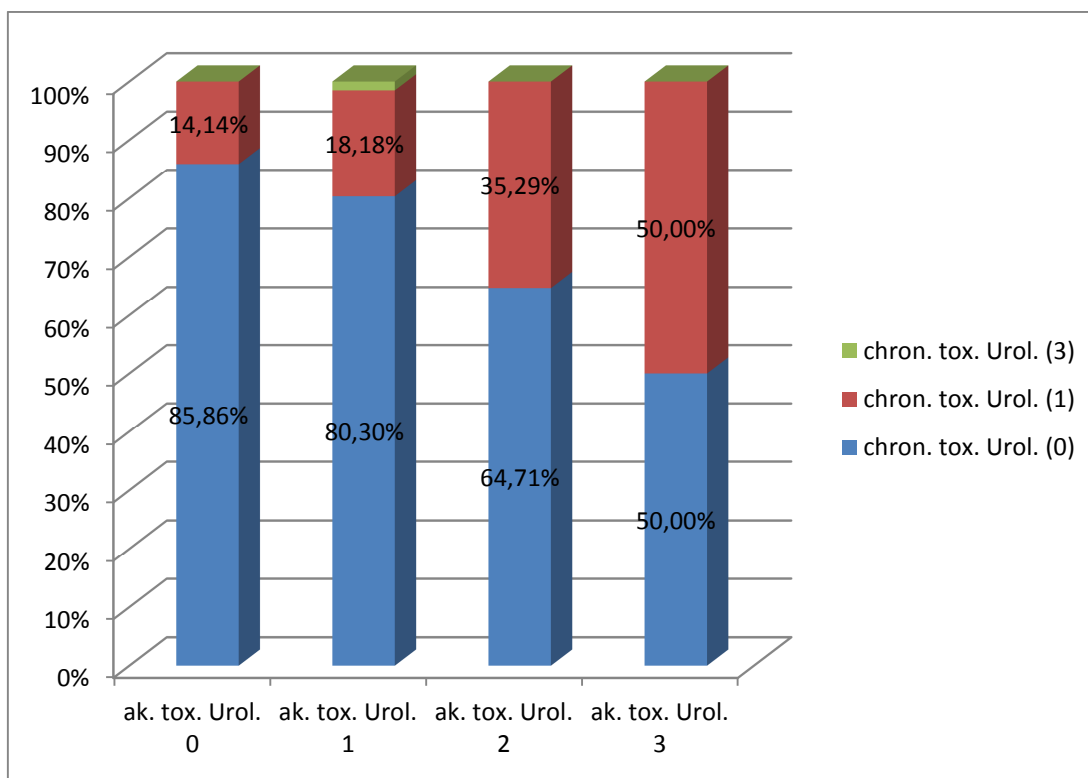


Zaměřili jsme se také na to, zda lze v našem souboru pacientů vysledovat vztah mezi akutní a chronickou toxicitou, a to jak urologickou, tak gastrointestinální. Závislost mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou je zobrazená v následující tabulce a grafu. Pozorovali jsme, že u pacientů s nízkou akutní urologickou toxicitou se vyskytují pacienti s chronickou toxicitou stupně 0 a 1 téměř stejně často jako u pacientů s akutní toxicitou stupně 1. U pacientů s vyšší akutní toxicitou stupně 2 a 3 se již vyskytují pacienti s chronickou toxicitou stupně 1 častěji, což potvrzuje určitou závislost mezi akutní a chronickou toxicitou. Výsledná p hodnota Chí kvadrát testu  $p=0,038$  ukazuje, že závislost je statisticky průkazná, ale dle nízkého kontingenčního koeficientu  $C = 0,182$  poměrně slabá.

Tabulka 11: Vztah mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou

ak. tox. Urol.	chron. tox. Urol. (0)	chron. tox. Urol. (1)	chron. tox. Urol. (3)
0	85	14	0
	85,86%	14,14%	0,00%
1	53	12	1
	80,30%	18,18%	1,52%
2	11	6	0
	64,71%	35,29%	0,00%
3	2	2	0
	50,00%	50,00%	0,00%

Graf 13: Vztah mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou

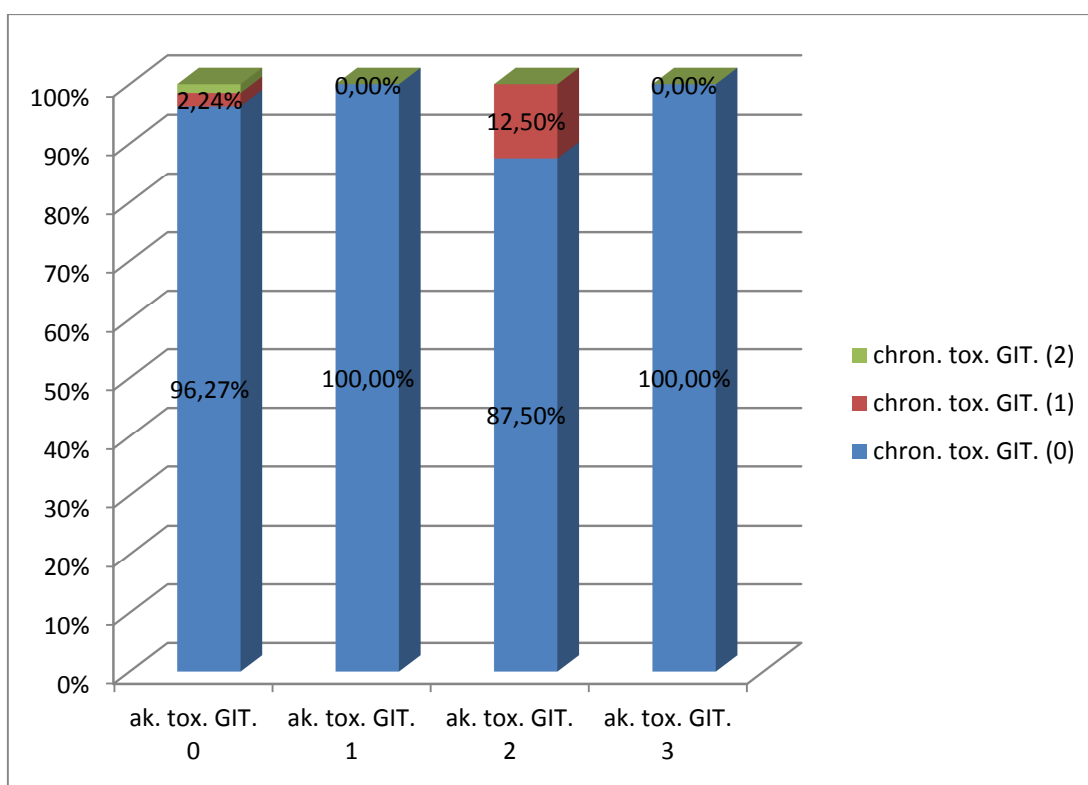


Obdobně jsme hodnotili i vztah mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou, jak ukazuje následující tabulka a graf. V tomto případě se nám žádná závislost prokázat nepodařila. Výsledná p hodnota Chí kvadrát testu  $p=0,24$  ukazuje, že závislost mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou není statisticky průkazná, což potvrzuje i nízký kontingenční koeficient  $C = 0,115$ .

Tabulka 12: Vztah mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou

ak tox. GIT.	chron. tox. GIT. (0)	chron. tox. GIT. (1)	chron. tox. GIT. (2)
0	129	3	2
	96,27%	2,24%	1,49%
1	42	0	0
	100,00%	0,00%	0,00%
2	7	1	0
	87,50%	12,50%	0,00%
3	4	0	0
	100,00%	0,00%	0,00%

Graf 14: Vztah mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou



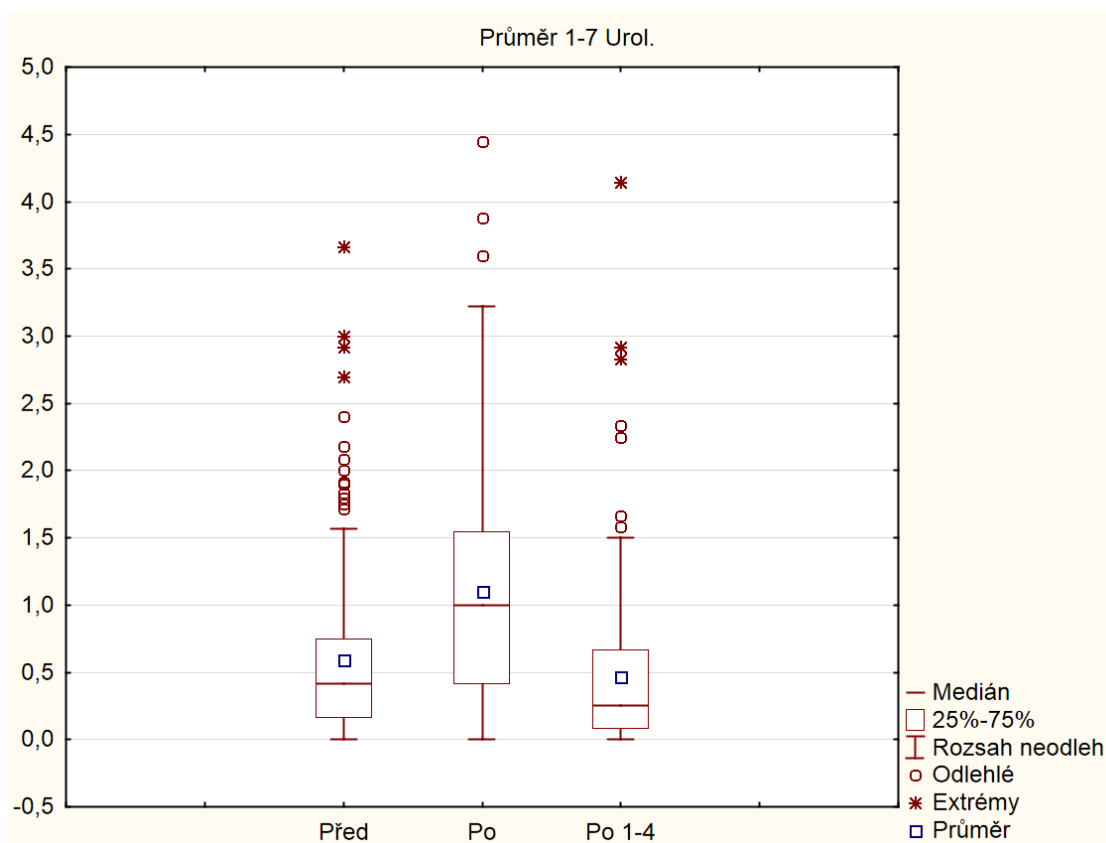
Další část naší práce byla zaměřena na subjektivní hodnocení kvality života samotnými pacienty. Námí použitý dotazník (viz. příloha) byl tematicky rozdělen do několika částí: otázky 1-7 se zaměřením na potíže s močením, otázky 8-15 se týkaly potíží se stolicí a střevy, otázky 16-23 ohledně sexuálního života, otázky 24-29 zaměřující se na hormonální změny a závěrečná otázka číslo 30, která vyjádřila celkové pacientovo hodnocení aktuálního stavu po léčbě.

V rámci hodnocení urologických potíží se nejprve po léčbě zvýšila průměrná hodnota odpovědí, tj. došlo ke zhoršení kvality života, ale s delším odstupem od léčby došlo opět ke snížení průměrné hodnoty, a to dokonce na nižší úroveň než před léčbou.

Tabulka 13: Hodnocení urologických potíží dle EPIC dotazníku

	N platných	Průměr	Int. spolehl. (-95,000%)	Int. spolehl. (95,000%)	Medián	Minimum	Maximum	Dolní (kvartil)	Horní (kvartil)	Sm.odch.
Před Průměr 1-7 UROL	175	0,578	0,489	0,668	0,417	0,00	3,667	0,167	0,750	0,599
Po Průměr 1-7 UROL	175	1,131	1,010	1,251	1,083	0,00	4,444	0,500	1,556	0,809
Po 1-4 Průměr 1-7 UROL	175	0,502	0,414	0,589	0,333	0,00	4,143	0,167	0,667	0,585

Graf 15: Hodnocení urologických potíží dle EPIC dotazníku

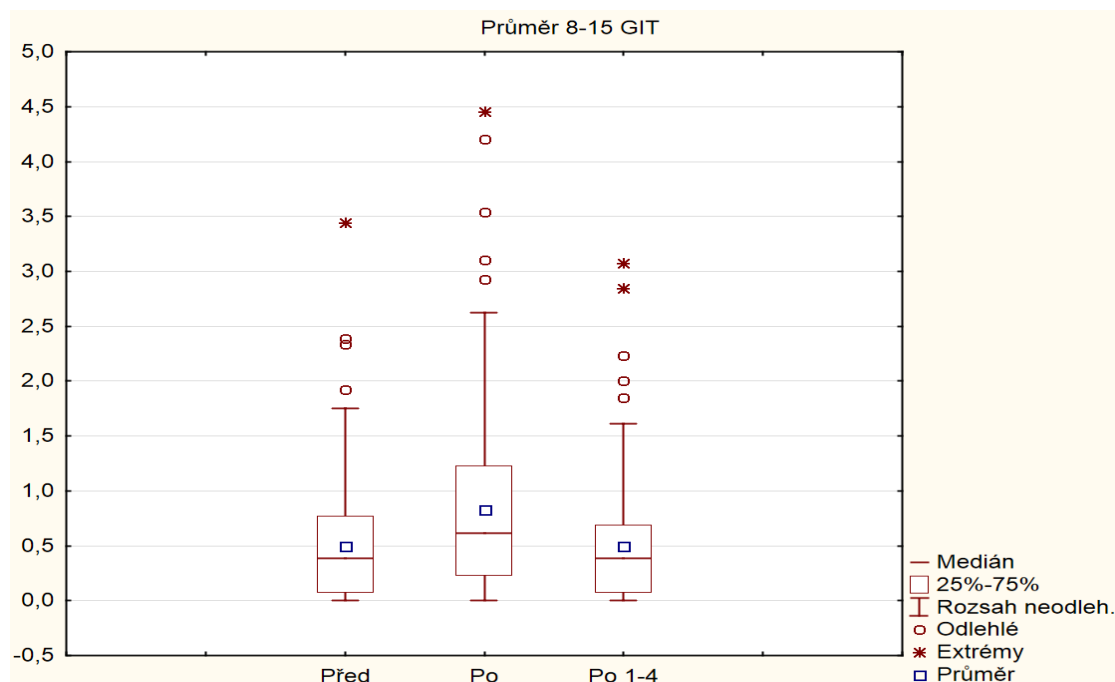


Obdobných výsledků jsme dosáhli i při hodnocení střevních potíží, kdy opět bezprostředně po léčbě došlo ke zvýšení průměrné hodnoty odpovědí, ale při delším sledování se tato hodnota dostala zpět na úroveň vstupních parametrů.

Tabulka 14: Hodnocení gastrointestinálních potíží dle EPIC dotazníku

	N platných	Průměr	Int. spolehl. (-95,000%)	Int. spolehl. (95,000%)	Medián	Minimum	Maximum	Dolní (kvartil)	Horní (kvartil)	Sm.odch.
Před Průměr 8-15 GIT	174	0,504	0,426	0,582	0,385	0,00	3,444	0,077	0,769	0,520
Po Průměr 8-15 GIT	174	0,876	0,753	1,000	0,620	0,00	4,455	0,250	1,308	0,826
Po 1-4 Průměr 8-15 GIT	174	0,495	0,419	0,571	0,385	0,00	3,077	0,077	0,692	0,509

Graf 16: Hodnocení gastrointestinálních potíží dle EPIC dotazníku

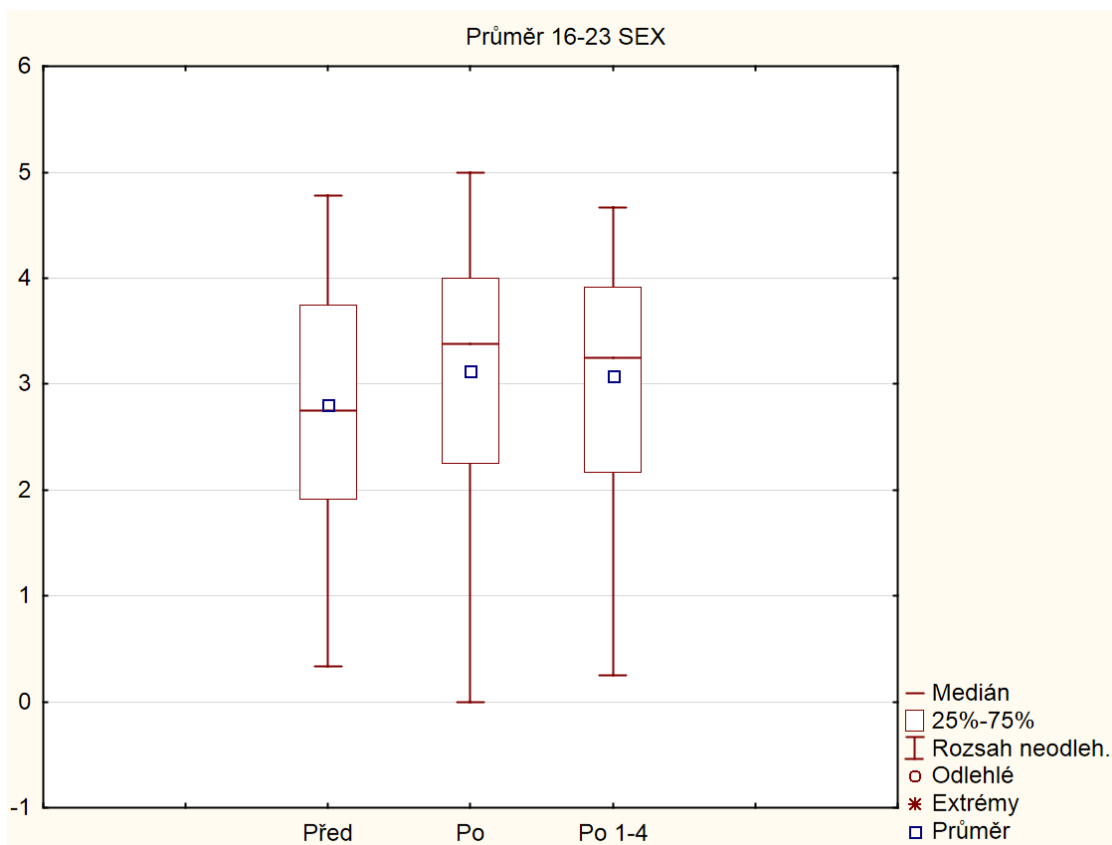


V otázkách týkajících se sexuálního chování byl pozorován také obdobný vývoj. Tedy nejprve mírné zhoršení potíží bezprostředně po léčbě, trend ke zlepšení není v této oblasti natolik výrazný, což souvisí jednak s očekávanou chronickou toxicitou v této oblasti, a také se zvyšujícím se věkem pacientů.

Tabulka 15: Hodnocení sexuálních potíží dle EPIC dotazníku

	N platných	Průměr	Int. spolehl. (-95,000%)	Int. spolehl. (95,000%)	Medián	Minimum	Maximum	Dolní (kvartil)	Horní (kvartil)	Sm.odch.
Před Průměr 16-23 SEX	164	2,836	2,660	3,013	2,854	0,500	4,778	1,833	3,750	1,143
Po Průměr 16-23 SEX	164	3,157	2,985	3,329	3,408	0,667	5,000	2,250	4,083	1,116
Po 1-4 Průměr 16-23 SEX	164	3,073	2,901	3,245	3,250	0,250	4,667	2,167	3,917	1,117

Graf 17: Hodnocení sexuálních potíží dle EPIC dotazníku



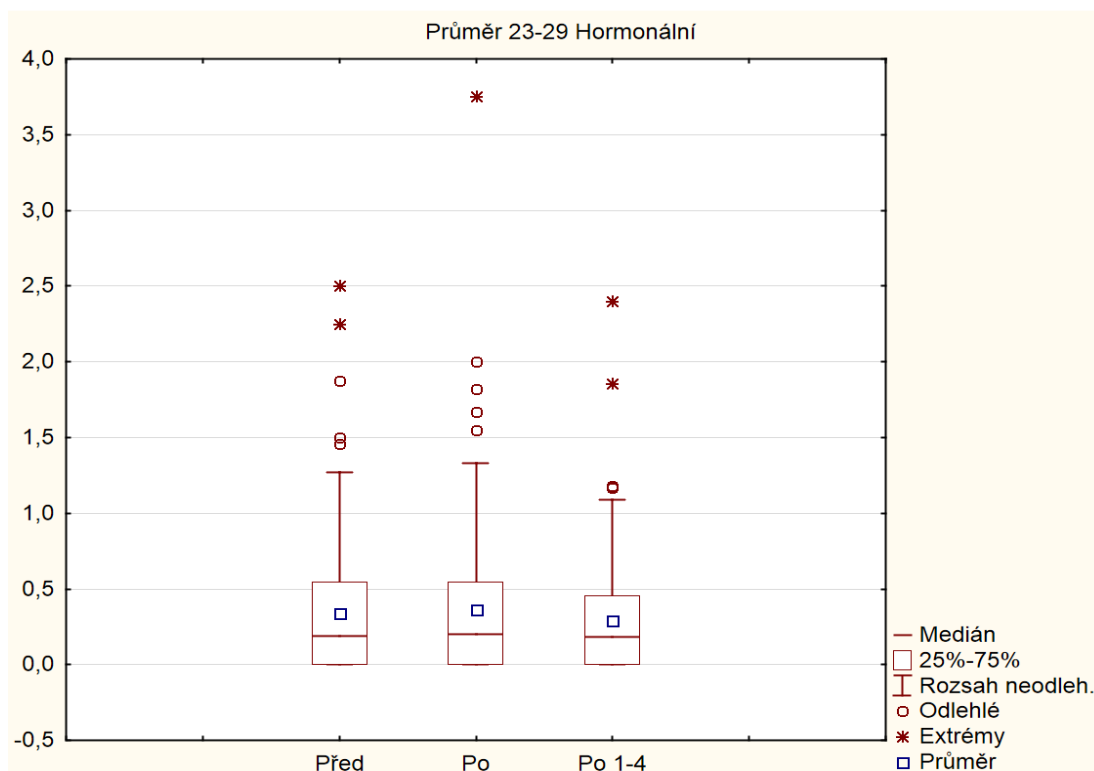
Otázky zaměřené na hormonální stav pacientů neprokázaly žádnou statisticky významnou změnu v této oblasti, což souvisí s tím, že u pacientů nebyla podávána žádná adjuvantní hormonální terapie.



Tabulka 16: Hodnocení hormonálního stavu dle EPIC dotazníku

	N platných	Průměr	Int. spolehl. (-95,000%)	Int. spolehl. (95,000%)	Medián	Minimum	Maximum	Dolní (kvartil)	Horní (kvartil)	Sm.odch.
Před Průměr 24-29 HORM	165	0,349	0,284	0,415	0,273	0,000	2,500	0,000	0,545	0,427
Po Průměr 24-29 HORM	165	0,368	0,293	0,444	0,200	0,000	3,750	0,000	0,545	0,492
Po 1-4 Průměr 24-29 HORM	165	0,299	0,243	0,355	0,182	0,000	2,400	0,000	0,455	0,366

Graf 18: Hodnocení hormonálního stavu dle EPIC dotazníku

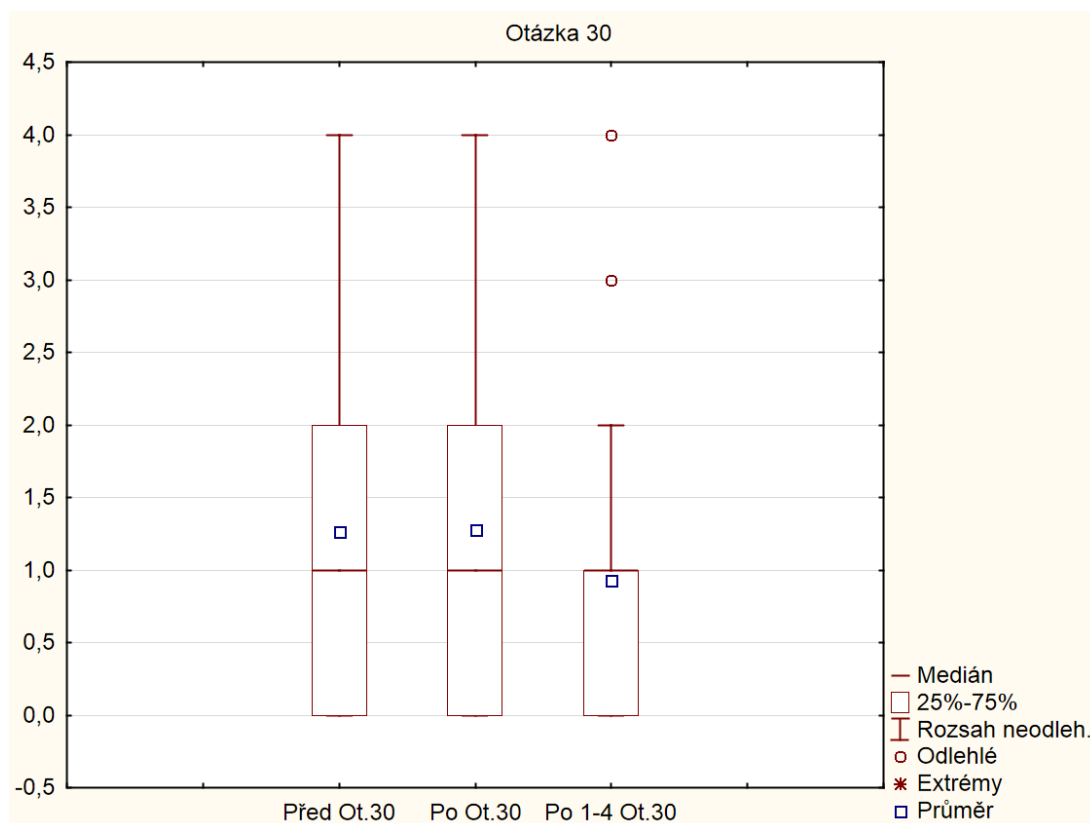


Při celkovém zhodnocení aktuálního zdravotního stavu v otázce 30 našeho dotazníku vyplývá, že v našem souboru nedošlo ke statisticky významné změně v kvalitě života pacientů. Jednoznačně tedy vyplývá, že nedošlo ke zhoršení kvality života pacientů v souvislosti s naší léčbou.

Tabulka 17: Celkové hodnocení zdravotního stavu

	N platných	Průměr	Int. spolehl. (-95,000%)	Int. spolehl. (95,000%)	Medián	Minimum	Maximum	Dolní (kvartil)	Horní (kvartil)	Sm.odch.
Před Ot.30	86	1,244	1,021	1,467	1,000	0,000	4,000	0,000	2,000	1,040
Po Ot.30	86	1,407	1,169	1,645	1,500	0,000	4,000	0,000	2,000	1,110
Po 1-4 Ot.30	86	0,942	0,720	1,163	1,000	0,000	4,000	0,000	1,000	1,033

Graf 19: Celkové hodnocení zdravotního stavu



### Hodnocení EUD

Při výpočtu EUD v rektu byl sledován předpoklad, že hodnoty EUD korelují s výskytem toxicity, a to ať akutní nebo chronické. Pro výpočet EUD byl použit již dříve zmíněný vzorec:

$$gEUD = \left( \sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a}$$

$$a = 1/n$$

Parametr  $a$  vycházel nejdříve z již publikovaných prací, kde byly použity hodnoty  $n = 0,12, 0,158, 0,175, 0,23$ . [31] Při použití těchto hodnot nebyla žádná

statisticky potvrzená závislost mezi hodnotami EUD a toxicitou gastrointestinální, urologickou, sexuální ani hormonální. Protože jsou hodnoty parametru a určeny zatím pouze empiricky, byly dále použity pro výpočet hodnoty EUD v rozmezí od 0,1 do 40, ale ani v tomto případě nebyla prokázána žádná signifikantní spojitost.

V následující tabulce jsou zapsány hodnoty p parametru v jednotlivé hodnoty vypočtené EUD s různými parametry a pro jednotlivé typy toxicity srovnávané vždy před a po léčbě.

Tabulka 18: hodnoty EUD pro různé parametry a, pro různé typy toxicity

	Rozdíl Po- Před 8-15 GIT	Rozdíl Po1-4- Před 8-15 GIT	Rozdíl Po- Před 1-7 UROL	Rozdíl Po1-4- Před 1-7 UROL	Rozdíl Po- Před 16- 23 SEX	Rozdíl Po1-4- Před 16- 23 SEX	Rozdíl Po- Před 24- 29 HORM	Rozdíl Po1-4- Před 24- 29 HORM
eud.rectum.0.1	,1334	-,0648	,1452	-,0860	,0329	-,0431	-,0365	-,1287
eud.rectum.0.2	,1383	-,0683	,1507	-,0863	,0333	-,0381	-,0287	-,1307
eud.rectum.0.3	,1429	-,0716	,1558	-,0866	,0335	-,0333	-,0211	-,1325
eud.rectum.0.4	,1471	-,0745	,1604	-,0869	,0336	-,0287	-,0138	-,1340
eud.rectum.0.5	,1510	-,0772	,1645	-,0872	,0335	-,0242	-,0068	-,1354
eud.rectum.0.6	,1545	-,0796	,1683	-,0875	,0334	-,0200	-,0002	-,1366
eud.rectum.0.7	,1577	-,0818	,1716	-,0878	,0332	-,0160	,0061	-,1377
eud.rectum.0.8	,1606	-,0837	,1746	-,0881	,0329	-,0122	,0121	-,1386
eud.rectum.0.9	,1631	-,0853	,1772	-,0884	,0325	-,0086	,0177	-,1393
eud.rectum.1	,1654	-,0843	,1795	-,0903	,0320	-,0155	,0229	-,1396
eud.rectum.4.3478	,1713	-,0825	,1848	-,0947	,0117	,0355	,0904	-,1220
eud.rectum.5.7143	,1605	-,0781	,1756	-,0955	,0049	,0374	,0929	-,1110
eud.rectum.6.3406	,1550	-,0765	,1710	-,0958	,0022	,0374	,0924	-,1066
eud.rectum.8.33	,1374	-,0730	,1560	-,0963	-,0055	,0357	,0875	-,0946
eud.rectum.10	,1228	-,0690	,1435	-,0976	-,0109	,0255	,0810	-,0864
eud.rectum.20	,0488	-,0521	,0797	-,0900	-,0325	,0078	,0328	-,0486
eud.rectum.30	-,0018	-,0320	,0360	-,0756	-,0438	-,0078	-,0108	-,0224
eud.rectum.40	-,0340	-,0135	,0082	-,0589	-,0493	-,0180	-,0440	-,0038

## 4 Diskuse

Výsledky z našeho pracoviště korelují s dosud nejrozsáhlejší publikovanou metaanalýzou studií fáze II celkem 1100 pacientů léčených v období 2003-2011 celkem na 8 pracovištích, publikovanou Kingem v roce 2013, která prokázala srovnatelné výsledky pětiletého přežití bez biochemického relapsu onemocnění, které dosahovaly 93% pro všechny pacienty, 95% pro nízké rizikové pacienty, 84% pro pacienty se středním rizikem a 81% pro vysoce rizikové pacienty. Při hodnocení odpovědi na léčbu dochází k poklesu PSA, který je nejvýraznější prvních 6 měsíců po léčbě, celkově pokračuje dále po dobu až tří let, nadir PSA dosahuje k 0,4 ng/mL. [38] Celkové pětileté přežití zatím vzhledem k době léčebného sledování na našem pracovišti nemůžeme srovnat, ale trend vysoké účinnosti léčby je zachován. Vývoj PSA po léčbě je srovnatelný s publikovanými daty, pozorujeme také obdobný trend k rychlému poklesu PSA prvních 6 měsíců po léčbě s dalším postupným snižováním po dobu až 36 měsíců.

Kvalita života pacientů po léčbě je také srovnatelná s výsledky další prospektivní studie publikované Kingem v roce 2013. [46] V této práci je zhodnocena kvalita života 864 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčených pomocí stereotaktické radioterapie v období od roku 2005 až do roku 2012 pomocí standardizovaného EPIC dotazníku. Pacienti zařazení do studie hodnotili kvalitu života každé tři měsíce po dobu jednoho roku po ukončení léčby a dále 1x za rok až do šesti let po léčbě. U močových a gastrointestinálních obtíží, pacienti uváděli nejvyšší snížení kvality života bezprostředně po ukončení léčby (po 3 měsících). Při hodnocení 6 měsíců po ukončení léčby uváděli pacienti vyšší hodnocení kvality života, které bylo trvalé zhruba tři roky po ukončení léčby. Po třech letech se hodnocení zvyšovalo na hodnoty vyšší, než uváděli před zahájením léčby. Tyto výsledky korelují s výsledky naší práce, kdy se při hodnocení kvality života bezprostředně po ukončení léčby hodnoty snížily oproti hodnotám před zahájením léčby, naopak při hodnocení 1 až 4 roky po léčbě byly uváděny hodnoty vyšší než před zahájením léčby.

## Závěr

Stereotaktická radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty je léčebnou modalitou, která dosud prokazuje vysokou účinnost a současně nízkou míru toxicity léčby. V prezentovaném souboru pacientů léčených SBRT přístrojem CyberKnife na našem pracovišti byla prokázána vysoká účinnost této léčebné modality a nízké procento selhání léčby dle PSA ev. zobrazovacích metod. Očekávaně vyšší procento selhání SBRT bylo ve skupině pacientů se středním rizikem onemocnění, v reakci na tuto skutečnost jsme již standardně zařadili krátkodobou neoadjuvantní hormonální léčbu před SBRT do našeho léčebného protokolu.

Pokles PSA byl nejvýraznější prvních 6 měsíců po léčbě, dále PSA klesalo již pozvolněji po celé naše sledované období.

Toxicita léčby je celkově nízká, zejména díky dodržování velmi přísných objemově dávkových limitů pro rizikové orgány. Statisticky slabě průkazná vyšla závislost mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou, taková závislost nebyla prokázána v případě gastrointestinální toxicity. Kvalita života pacientů dle dotazníku EPIC byla dočasně po léčbě mírně zhoršená, ale v dlouhodobém sledování nebyla zhoršená, v některých aspektech (např. urologické potíže) byl stav pacientů hodnocen po léčbě dokonce lépe.

Vzhledem k velice nízkým hodnotám toxicity ve sledovaném souboru pacientů nebyla prokázána statisticky signifikantní závislost toxicity na hodnotách EUD pro rektum, nebyla prokázána závislost ani při různých hodnotách parametru a.

## Seznam zkratek

<b>ADT</b> .....	androgenní deprivace terapie
<b>AS</b> .....	active surveillance
<b>bDFS</b> .....	biochemical disease free survival
<b>BED</b> .....	biologicky ekvivalentní dávka
<b>CT</b> .....	computed tomography
<b>CTV</b> .....	clinical target volume
<b>DRE</b> .....	digital rectal examination
<b>DVH</b> .....	dose volume histogram
<b>EPIC</b> .....	Expanded Prostate Cancer Index Composite
<b>EUD</b> .....	ekvivalentní uniformní dávka
<b>GS</b> .....	Gleasonovo skóre
<b>GTV</b> .....	gross tumour volume
<b>HRQoL</b> .....	health-related quality of life
<b>IGRT</b> .....	image guided radiation therapy
<b>IMRT</b> .....	intensity modulated radiation therapy
<b>LDR</b> .....	low dose rate
<b>LQ</b> .....	lineárně kvadratický
<b>MLC</b> .....	multileaf collimator
<b>MRI</b> .....	magnetic resonance Imaging
<b>OS</b> .....	overall survival
<b>PBRT</b> .....	permanentní brachyterapie
<b>PSA</b> .....	prostate-specific antigen
<b>PTV</b> .....	planning target volume
<b>QoL</b> .....	quality of life
<b>RP</b> .....	radikální prostatektomie
<b>RTOG</b> .....	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SABR</b> .....	stereotactic ablative radiation therapy
<b>SBRT</b> .....	stereotactic body radiation therapy
<b>TRUS</b> .....	transrectal ultrasound
<b>VMAT</b> .....	volumetric modulated arc therapy
<b>WW</b> .....	watchful waiting

## Seznam grafů

Graf 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty v letech 1977-2013 .....	9
Graf 2: Distribuce incidence karcinomu prostaty mezi věkovými skupinami.....	9
Graf 3: Incidence nádorů mužů v ČR v období 2009-2013.....	10
Graf 4: Kumulativní přežití pacientů po léčbě.....	35
Graf 5: Kumulativní přežití pacientů po léčbě s vyloučením pacientů s hormonální terapií.....	36
Graf 6: Vývoj PSA po léčbě .....	37
Graf 7: Kumulativní přežití rozdělené podle rizika onemocnění .....	38
Graf 8: Kumulativní přežití rozdělené podle rizika onemocnění .....	39
Graf 9: Hodnocení akutní urologické toxicity léčby .....	40
Graf 10: Hodnocení akutní gastrointestinální toxicity léčby .....	41
Graf 11: Hodnocení chronické urologické toxicity léčby.....	42
Graf 12: Hodnocení chronické gastrointestinální toxicity léčby .....	43
Graf 13: Vztah mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou .....	44
Graf 14: Vztah mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou .....	45
Graf 15: Hodnocení urologických potíží dle EPIC dotazníku.....	46
Graf 16: Hodnocení gastrointestinálních potíží dle EPIC dotazníku.....	47
Graf 17: Hodnocení sexuálních potíží dle EPIC dotazníku.....	48
Graf 18: Hodnocení hormonálního stavu dle EPIC dotazníku .....	49
Graf 19: Celkové hodnocení zdravotního stavu .....	50

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Příklady výpočtu BED pro různé modifikace frakcionačních schémat používaných v léčbě karcinomu prostaty.....	16
Tabulka 2: RTOG skóre- akutní toxicita (stupeň 0 – žádná toxicita, stupeň 5 – úmrtí).	22
Tabulka 3: RTOG skóre-chronická toxicita(stupeň 0–žádná toxicita, stupeň 5 – úmrtí)	23
Tabulka 4: Vypočítané dávky včetně indexu konformality, homogenity a pokrytí .....	28
Tabulka 5: Charakteristiky souboru pacientů .....	34
Tabulka 6: Vývoj PSA po léčbě .....	37
Tabulka 7: Hodnocení akutní urologické toxicity léčby.....	40
Tabulka 8: Hodnocení akutní gastrointestinální toxicity léčby .....	41
Tabulka 9: Hodnocení chronické urologické toxicity léčby .....	42
Tabulka 10: Hodnocení chronické gastrointestinální toxicity léčby .....	43
Tabulka 11: Vztah mezi akutní a chronickou urologickou toxicitou.....	44
Tabulka 12: Vztah mezi akutní a chronickou gastrointestinální toxicitou .....	45
Tabulka 13: Hodnocení urologických potíží dle EPIC dotazníku .....	46
Tabulka 14: Hodnocení gastrointestinálních potíží dle EPIC dotazníku .....	47
Tabulka 15: Hodnocení sexuálních potíží dle EPIC dotazníku .....	48
Tabulka 16: Hodnocení hormonálního stavu dle EPIC dotazníku .....	49
Tabulka 17: Celkové hodnocení zdravotního stavu.....	50
Tabulka 18: hodnoty EUD pro různé parametry a, pro různé typy toxicity .....	51



## Seznam obrázků

Obrázek 1: CyberKnife .....	20
Obrázek 2: Formulář – Expanded Prostate Cancer Index Composite For Clinical Practice.....	24
Obrázek 3: Jehla k implantaci fiducials .....	25
Obrázek 4: Fiducials .....	25
Obrázek 5: Zakreslené cílové objemy v transversální, koronální a sagitální rovině .....	26
Obrázek 6: 3D simulace zakonturovaných struktur.....	27
Obrázek 7: Transversální řez .....	29
Obrázek 8: Sagitální řez.....	29
Obrázek 9: Koronální řez.....	30
Obrázek 10: Graf DVH (barvy viz konturace orgánů) .....	30
Obrázek 11: Rtg snímky z rentgenek umístěných v ozařovně, které snímají polohu fiducials při RT (fiducials označená fialovým křížkem) .....	31
Obrázek 12: Příklad obrazovky, na které radiologický asistent sleduje průběh radioterapie .....	32

## Seznam příloh

<b>Příloha A: dotazník</b> .....	<b>I</b>
----------------------------------	----------

## Seznam literatury

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M. et al., Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2016-12-08]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>
2. Zdravotnictví ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2014, NZIS report č. R/1 (09/2016) [online], 2015 [cit. 2016-12-16], dostupný z <http://www.uzis.cz>
3. Mužík J, Dušek L, Babjuk M et al. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2016. [cit. 2016-12-08]. Dostupný z WWW: <http://www.uroweb.cz>.
4. Bell K, Del Mar C, Wright G et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies, *Int J Cancer*. 2015 Oct 1; 137(7): 1749–1757
5. Spigeman SS, McNeal JE, Freiha FS et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 1986 Dec;136(6):1228-30
6. Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, et al. Prostate-Specific Antigen and Prostate Cancer, *Klinická onkologie Journal*. 2001; 14(4): 114-119.
7. Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP., et al, Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy. *Cancer*, 1999, 85: 1577–1585. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990401)85:7<1577::AID-CNCR20>3.0.CO;2-G
8. Novotný J, Vítek P, et al, *Onkologie v klinické praxi, Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*, 1. vydání, Mladá fronta 2012
9. nccn.org, Prostate cancer, [online] version 3.2016, 05/26/16, [cit.2016-12-10]. Dostupný z WWW: <http://www.nccn.org>
10. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1109-18.
11. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer, *N Engl J Med* 2016; 375:1415-1424, October 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1606220

12. Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G et al, Short- and long-term mortality with localized prostate cancer Arch Intern Med. 2007 Oct 8;167(18):1944-50
13. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy J Clin Oncol. 2002 Aug 15;20(16):3376-85.
14. Grepl M, Radikální prostatectomie, Onkologie 2010; 4(2): 72–74
15. Touijer K. Urinary kontinence after radical prostatectomy: „Beauty is in the eye of beholder“. Eur Urol, 2007, 51, p. 879-880.
16. Penson DF, McLerrand D, Feng et al, 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. J Urol, 2005, 173, p. 1701-1705.
17. Kubeš J, Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty, Onkologie 2010; 4(2): 79–83
18. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(5): 1310–1317
19. Feltl D, Cvek J, Klinická radiobiologie, 1. vydání, Tobiáš, 2008
20. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:1095–1101
21. Fowler J, Chapell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 15;50(4):1021-31.
22. Nahum AE, Movsas B, Horwitz EM et al, Incorporating clinical measurements of hypoxia into tumor local control modeling of prostate cancer, Implications for the alpha/beta ratio. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:391-401
23. Boonstra PS, Taylor J, Smolska-Ciszewska et al, Alpha/beta ( $\alpha/\beta$ ) ratio for prostate cancer derived from external beam radiotherapy and brachytherapy boost, The British Journal of Radiology 2016;89(1061):20150957. doi: 10.1259/bjr.20150957. Epub 2016 Feb 23
24. Carlson DJ, Stewart RD, Li XA et al, Comparison of in vitro and in vivo alpha/beta ratios for prostate cancer, Phys Med Biol. 2004 Oct 7;49(19):4477-91
25. Wang JZ, Guerrero M, Li XA, How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan 1;55(1):194-203.

26. Dasu A, Is the alpha/beta Value for Prostate Tumours Low Enough to be Safely Used in Clinical Trials? *Clinical Oncology*, 2007, 19, 289-301
27. Zaorsky N, Palmer J, Hurwitz M, et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation, *Radiother Oncol*. 2015 Jun;115(3):295-300
28. Niemierko, A. (1997), Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.*, 24: 103–110. doi:10.1118/1.598063
29. Niemierko, A. (1999) A Generalized Concept of Equivalent Uniform Dose (EUD). *Medical Physics*, 26, 1100.
30. Jian Z. Wang, Nina A. Mayr, William T. C. Yuh. (2008) Behind EUD. *Acta Oncologica* 47:5, pages 971-972.
31. Luxton, G., Keall, P.J., and King, C.R. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol*. 2008; 53: 23–36
32. Soumarová, R., Homola, L. Nové indikace a techniky brachyterapie. *Postgraduální medicína* 2009, 11, č.3, 288-294
33. Soumarová R, Homola L, Perková H et al. Místo permanentní brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty *Klin Onkol* 2010; 23(3): 141–145
34. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial, *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):43-54
35. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial, *Lancet Oncol* 2015; 16: 1605–16
36. Ritter M. Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2008;18(4):249-256. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.007
37. Katz A, Santoro M, Diblasio F et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years, [monograph on the Internet] *Radiation Oncology*, Published:13 May 2013 [cit. 2016-12-08] Available at: <http://www.ro-journal.com/content/8/1/118>

38. King C, Freeman D, Kaplan I et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials, *Radiotherapy and Oncology* , 2013 November, Volume 109 , Issue 2 , 217 - 221
39. Tan TJ, Siva S, Foroudi F, Gill S. Stereotactic body radiotherapy for primary prostate cancer: A systematic review. *Med Imaging Radiat Oncol.* 2014 Oct;58(5):601-11
40. Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC et al. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors , *J Urol.* 2013 Jan;189(1 Suppl):S59-65
41. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLAProstate CancerIndex: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure, *Med Care.*1998 Jul;36(7):1002-12
42. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors *Urology.* 2010 Nov;76(5):1245-50
43. Chang P, Szymanski KM, Dunn RL et al. Expanded prostate cancer index composite for clinical practice: development and validation of a practical health related quality of life instrument for use in the routine clinical care of patients with prostate cancer. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):865-72.
44. Wei J, Dunn R, Litwin M, Sandler H, and Sanda M. "Development and Validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for Comprehensive Assessment of Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer", *Urology.* 56: 899-905, 2000
45. EPIC Expanded Prostate Cancer Index Composite. *Medicine Umich* [online]. Michigan: Urology, University of Michigan Health System, dostupné z WWW: <https://medicine.umich.edu/dept/urology/research/epic>
46. King C, Collins Ch, Fuller D et al. Health-Related Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Results From a Multi-institutional Consortium of Prospective Trials. *International Journal of Radiation Oncology.* Elsevier, 2013, 2013(5), 933-945.

47. ACCURAY IncPříručka pro plánování léčby- Treatment Planning Manual.  
Sunnyvale : Accuray Incorporated, , CA 94089 USA,604 stran, 2010
48. ACCURAY Inc. Příručka pro ozařování- Teatment Delivery Manual. Sunnyvale :  
Accuray Incorporated, , CA 94089 USA,640 stran, 2010
49. Roach M, Hanks G, Thames H etal. Defining biochemical failure following  
radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized  
prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus  
Conference, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 65:965-974. Available et:  
<http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/16798415>

## Seznam prací autorky

### Práce související s disertační prací

Cvek J, Knybel L, **Skacelikova E**, Otahal B, Havranek O, Krhut J, Molenda L, Lunacek L, Feltl D, Ultrahypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Low-Intermediate Stage Prostate Cancer—Results From a Single Institution, International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics , Volume 96 ,Issue 2 246 , Department doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.1241>, IF 4,495

Otahal B, Dolezel M, Cvek J, Simetka O, Klat J, Knybel L, Molenda L, **Skacelikova E**, Hlavka A, Feltl, Dosimetric comparison of MRI-based HDR brachytherapy and stereotactic radiotherapy in patients with advanced cervical cancer: A virtual brachytherapy study.D.Rep Pract Oncol Radiother. 2014 May 1;19(6):399-404. doi: 10.1016/j.rpor.2014.04.005., IF 0.28

**Skácelíková E**, Feltl D, Cvek J, Jelenová T, Knybel L, Tomášková H, Stereotaktická radioterapie karcinomu prostaty – efektivita a toxicita, Klinická onkologie 2017, 30(2): 1-7, přijato do tisku 1.2.2017

Jelenová T, Tomášková H, Feltl D, **Skácelíková E**, Kvalita života pacientů léčených stereotaktickou radioterapií pro karcinom prostaty, Postgraduální medicína 2017, ročník 19, č. 2, str. 52-57

**Skácelíková E**, Stereotaktická léčba nádorů plic, Article in Studia Pneumologica et Phthiseologica 74(5):174-177 January 2014

Feltl D, **Skácelíková E**, Stereotaktická radioterapie, Postgraduální medicína, 2013, ročník 15, č. 3, str. 60-64



Stieberova N, Jelenova T, Cvek J, Knybel L, **Skacelikova E**, Feltl D. Zkušenosti a výsledky extrakraniální stereotaktické radioterapie přístrojem CyberKnife, Postgraduální medicína, 2016, ročník 18, č. 2, str. 70-76

## **Ostatní publikace**

Cvek J, Knybel L, **Skacelikova E**, Stransky J, Matousek P, Zelenik K, Res O, Otahal B, Molenda L, Feltl D., Hyperfractionated stereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 2016 Jan;192(1):40-6. doi: 10.1007/s00066-015-0886-3., IF 2.898

Knybel L, Cvek J, Otahal B, Jonszta T, Molenda L, Czerny D, **Skacelikova E**, Rybar M, Dvorak P, Feltl D. The analysis of respiration-induced pancreatic tumor motion based on reference measurement. Radiat Oncol. 2014 Aug 30;9:192. doi: 10.1186/1748-717X-9-192., IF 2,466

Cvek J, Kubes J, **Skacelikova E**, Otahal B, Kominek P, Halamka M, Feltl D., Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70-75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer. A phase I dose escalation study. Strahlenther Onkol. 2012 Aug;188(8):666-70. doi: 10.1007/s00066-012-0128-x., IF 3,6

**Skáčelíková Eva**, Prodloužení života i zachování jeho dobré kvality u pacienta s generalizovaným kolorektálním karcinomem, Farmakoterapie v praxi 2/2015

## **Kongresové prezentace:**

- VIII. Ročník Sympózia o radiační onkologii, Nový Jičín, 16.9.2011, Možnosti šetření uretry při hypofrakcionované stereotaktické radioterapii prostaty
- XV. Gerontologické dny, Ostrava, 12.10.2011, CyberKnife
- 11. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, Nový Jičín, 12.6.2015, Zhodnocení vývoje PSA u pacientů s karcinomem prostaty po léčbě SBRT CyberKnife – medián sledování 4 roky
- XXIV. Moravskoslezské dny pneumologie v Ostravě, Ostrava, 9.10.2015, Postavení CyberKnife v léčbě časných stádií karcinomu plic

# Přílohy

## Příloha A: dotazník



Tento dotazník slouží pro měření kvality života pacientů léčených pro karcinom prostaty. Napomáhá nám ke správnému zhodnocení kvality léčby a umožňuje trvalé sledování kvality a zlepšování našich léčebných postupů. Prosíme Vás o laskavé vyplnění tohoto dotazníku.

Všechny informace jsou důvěrné a na dotazníku je uvedeno pouze Vaše identifikační číslo.

**ID: Roků po ozáření:**

### Močové obtíže

(Tato část se týká Vašich močových obtíží). Berte v úvahu pouze stav v posledních 4 týdnech. Zakroužkujte odpověď, která se nejvíce blíží pravdě.

1. Jak často jste v průběhu posledních 4 týdnů neudržel moč?

- Více než 1-krát za den ..... 5
- Přibližně 1-krát za den ..... 4
- Více než 1-krát za týden ..... 2
- Přibližně 1-krát za týden ..... 1
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

2. Jak často jste v průběhu posledních 4 týdnů měl krev v moči?

- Více než 1-krát za den ..... 5
- Přibližně 1-krát za den ..... 4
- Více než 1-krát za týden ..... 3
- Přibližně 1-krát za týden ..... 2
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

3. Jak často jste v průběhu posledních 4 týdnů měl bolesti nebo pálení při močení?

- Více než 1-krát za den ..... 5  
Přibližně 1-krát za den ..... 4  
Více než 1-krát za týden ..... 3  
Přibližně 1-krát za týden ..... 2  
Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

4. Které z následujících tvrzení nejlépe vystihuje Vaší kontrolu močení?

- Nemám kontrolu nad močením..... 8  
Často neudržím moč ..... 5  
Občas neudržím moč ..... 3  
Mám plnou kontrolu nad močením..... 0

5. Kolik potřebujete plenek na den (během posledních 4 týdnů)?

- Žádnou ..... 0  
1 za den ..... 1  
2 za den ..... 5  
3 a více za den..... 8

6. Jak významný problém pro Vás znamenalo v průběhu posledních 4 týdnů:

Žádný problém    Malý problém    Střední problém

Velký problém    Obrovský problém

- |  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| a) Odkapávání nebo únik moči .....     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| b) Bolesti nebo pálení při močení..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| c) Krev v moči .....                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| d) Slabý proud nebo nedomočení .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| e) Noční močení .....                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| f) Časté močení přes den.....          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

7. Jak jste byl celkově spokojen s močením v průběhu posledních 4 týdnů?

- Velmi spokojen ..... 0  
Spokojen ..... 1  
Mohlo by to být lepší ..... 3  
Nespokojen ..... 5  
Velmi nespokojen ..... 7

### **Problémy se stolicí a střevy**

(Tato část se týká Vašich problémů se střevy a stolicí). Berte v úvahu pouze stav v posledních 4 týdnech. Zakroužkujte odpověď, která se nejvíce blíží pravdě.

8. Jak často máte nucení na stolicí (s žádnou nebo malým množstvím stolice)?

- Více než 1-krát za den ..... 5
- Přibližně 1-krát za den ..... 4
- Více než 1-krát za týden ..... 3
- Přibližně 1-krát za týden ..... 2
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

9. Jak často jste měl nekontrolovaný únik stolice?

- Více než 1-krát za den ..... 10
- Přibližně 1-krát za den ..... 7
- Více než 1-krát za týden ..... 5
- Přibližně 1-krát za týden ..... 3
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

10. Jak často jste měl vodnatou nebo kašovitou stolicí?

- Nikdy ..... 0
- Výjimečně ..... 1
- Občas ..... 3
- Často ..... 5
- Vždy ..... 7

11. Jak často jste měl krev ve stolici?

- Nikdy ..... 0
- Výjimečně ..... 1
- Občas ..... 3
- Často ..... 5
- Vždy ..... 7

12. Jak často jste měl bolesti při stolici?

Nikdy .....	0
Výjimečně.....	1
Občas .....	3
Často .....	5
Vždy.....	7

13. Kolik stolic za den obvykle míváte?

2 nebo méně .....	0
3-4 .....	3
5 a více .....	5

14. Jak často jste křečovitě bolesti břicha?

Nikdy .....	0
Výjimečně.....	1
Občas .....	3
Často .....	5
Vždy.....	7

15. Jak významný problém pro Vás znamenalo v průběhu posledních 4 týdnů:

	Žádný problém	Malý problém	Sřední problém	Velký problém	Obrovský problém
a) Rychlé nutkání na stolici .....	0	1	2	3	4
b) Časté nucení na stolici .....	0	1	2	3	4
c) Vodnatá stolice .....	0	1	2	3	4
d) Nekontrolovaný únik stolice.....	0	1	2	3	4
e) Krvavá stolice .....	0	1	2	3	4
f) Bolest břicha, pánve .....	0	1	2	3	4

## Sexuální život

Následující oddíl se týká Vašeho současného sexuálního života. Tato informace je zcela důvěrná. Zakroužkujte odpověď, která se nejvíce blíží pravdě.

16. Jak hodnotíte následující oblasti v průběhu posledních 4 týdnů?

	Žádná	Slabá	Střední	Dobrá	Výborná
a) Chuť na sex.....	5	4	3	2	1
b) Schopnost erekce .....	5	4	3	2	1
c) Schopnost dosáhnout vyvrcholení .....	5	4	3	2	1

17. Jak byste popsal kvalitu Vaší erekce?

Žádná .....	4
Nedostatečná pro jakoukoliv sexuální aktivitu .	3
Dostačující pouze pro masturbaci .....	2
Dostačující pro sexuální styk .....	0

18. Jak byste mohl popsat frekvenci Vašich erekcí?

Nikdy nemám, když bych chtěl. ....	5
Mám méně než v polovině případů, kdy bych chtěl .....	4
Mám asi v polovině případů, kdy bych chtěl .....	3
Mám více než v polovině případů, kdy bych chtěl .....	2
Vždy mám, když bych chtěl .....	0

19. Jak často jste se v minulých 4 týdnech probudil s erekcí?

Nikdy .....	5
Méně než 1-krát za týden .....	4
Přibližně 1-krát za týden .....	3
Několikrát týdně .....	2
Denně .....	0

20. Jak často jste měl v minulých 4 týdnech jakoukoliv sexuální aktivitu?

Ani jednou.....	5
Méně než 1-krát za týden.....	4
Přibližně 1-krát za týden .....	3
Několikrát týdně .....	2
Denně .....	0

21. Jak často jste měl v minulých 4 týdnech sexuální styk?

- Ani jednou..... 4  
Méně než 1-krát za týden..... 3  
Přibližně 1-krát za týden ..... 2  
Několikrát týdně ..... 1  
Denně ..... 0

22. Jak celkově hodnotíte svoje sexuální schopnosti?

- Velmi špatné ..... 5  
Špatné..... 4  
Uspokojivé ..... 3  
Dobré ..... 1  
Velmi dobré ..... 0

23. Jak významný problém pro Vás znamenalo v průběhu posledních 4 týdnů:

	Žádný problém	Malý problém	Střední problém		
	Velký problém	Obrovský problém			
a) Sexuální apetit .....	0	1	2	3	4
b) Schopnost erekce .....	0	1	2	3	4
c) Dosažení orgasmu.....	0	1	2	3	4

### **Hormonální funkce**

(Tato část se týká Vašeho hormonálního stavu). Berte v úvahu pouze stav v posledních 4 týdnech. Zakroužkujte odpověď, která se nejvíce blíží pravdě.

24. Jak často jste v průběhu posledních 4 týdnů měl návaly?

- Více než 1-krát za den ..... 4  
Přibližně 1-krát za den ..... 3  
Více než 1-krát za týden ..... 2  
Přibližně 1-krát za týden ..... 1  
Výjimečně nebo ani jednou ..... 0



25 Jak často jste v průběhu posledních 4 týdnů měl pocit napětí prsů?

- Více než 1-krát za den ..... 4
- Přibližně 1-krát za den ..... 3
- Více než 1-krát za týden ..... 2
- Přibližně 1-krát za týden ..... 1
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

26. Jak často jste se v průběhu posledních 4 týdnů cítil depresivně?

- Více než 1-krát za den ..... 4
- Přibližně 1-krát za den ..... 3
- Více než 1-krát za týden ..... 2
- Přibližně 1-krát za týden ..... 1
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

27. Jak často jste se v průběhu posledních 4 týdnů cítil bez energie?

- Více než 1-krát za den ..... 4
- Přibližně 1-krát za den ..... 3
- Více než 1-krát za týden ..... 2
- Přibližně 1-krát za týden ..... 1
- Výjimečně nebo ani jednou ..... 0

28. Jak se změnila Vaše tělesná hmotnost v průběhu posledních 4 týdnů?

- Přibral jsem více než 5 kg ..... 2
- Přibral jsem méně než 5 kg ..... 1
- Nezměnila se ..... 0
- Zhubl jsem méně než 5 kg ..... 1
- Zhubl jsem více než 5 kg ..... 2

29. Jak významný problém pro Vás znamenalo v průběhu posledních 4 týdnů:

	Žádný problém	Malý problém	Střední problém		
	Velký problém	Obrovský problém			
a) Návaly horkosti.....	0	1	2	3	4
b) Zvětšení prsů/napětí v prsech .....	0	1	2	3	4
c) Vypadávání vlasů.....	0	1	2	3	4
d) Deprese .....	0	1	2	3	4
e) Pocit vyčerpání .....	0	1	2	3	4
f) Změna tělesné hmotnosti.....	0	1	2	3	4

### **Celkové hodnocení léčby**

30. Jak jste celkově spokojený se svým stavem po léčbě nádoru prostaty?

Naprosto nespokojen.....	4
Nespokojen .....	3
Nevím.....	2
Spokojen .....	1
Zcela spokojen .....	0

**Děkujeme za laskavé vyplnění dotazníku!**