

MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

KATEDRA RADIOLOGICKÝCH METOD

**Verifikace platnosti modelů akutní toxicity pro močový měchýř a konečník
u radioterapie karcinomu prostaty technikou 3D CRT**

Bakalářská práce

v oboru Radiologický asistent

Vypracovala: Kateřina Bustová

Vedoucí práce: MUDr. Pavel Krupa

Brno 2015

Abstrakt v českém jazyce

V praktické části této bakalářské práce jsou hodnoceny nežádoucí účinky radioterapie u pacientů, kteří podstoupili kurativní radioterapii pro karcinom prostaty technikou 3D-CRT.

Retrospektivně bylo provedeno radiobiologické modelování pravděpodobnosti nežádoucích účinků (NTCP - normal tissue complication probability) pro močový měchýř a konečník, jak pro akutní, tak pro pozdní nežádoucí účinky u dané skupiny pacientů na základě dávkové distribuce hodnocené podle plánovacího DVH (dose volume histogram). Získané výsledky byly konfrontovány se skutečnými klinickými daty. Výstupní data práce budou sloužit jako vstupní informace pro případnou korekci parametrů používaných modelů.

Abstract in English language

The aim of the Practical part of this Bachelor's thesis is to assess side effects of radiotherapy in patients who underwent 3D-CRT technique curative radiotherapy of prostate cancer. Radiobiological modelling of NTCP (normal tissue complication probability) has been made retrospectively for bladder and rectum, for both acute and late side effects in given group of patients, the modelling is based on dose distribution evaluated according to DVH (dose volume histogram). Obtained results were confronted with real clinical data. Outcoming data of the thesis will serve as initial piece of information for potential correction of parameters of models in use.

Klíčová slova v českém jazyce

prostata, karcinom prostaty, radioterapie, frakcionace, program Biogray, pozdní vedlejší účinky, akutní vedlejší účinky, močový měchýř, rektum, TCP/NTCP, dávkově objemový histogram, 3D-CRT

Key word in English language

Prostate gland, carcinoma prostate, radiotherapy, fractionation, program Biogray, late side effects, early side effects, urinary bladder, rectum, TCP/NTCP, dose volume histogram, 3D-CRT

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma Verifikace platnosti modelů akutní toxicity pro močový měchýř a konečník u radioterapie karcinomu prostaty technikou 3D CRT jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Ve Vyškově dne 13. dubna 2015

.....

podpis autora

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu bakalářské práce MUDr. Pavlu Krupovi nejen za odbornou pomoc a cenné rady, ale i za podporu, čas a trpělivost potřebnou při zpracování mé bakalářské práce. Dedikace: Podpořeno grantem LO 1413.

Ve Vyškově dne 13. dubna 2015

.....

podpis autora

Obsah

Úvod a cíl práce.....	8
Prostata.....	9
Anatomie	9
Poloha a fixace	10
Stavba.....	11
Cévní zásobení a inervace	11
Funkce	11
Patologie.....	12
Radioterapie	13
Historie radioterapie.....	13
Radiobiologie	13
Mechanismy účinků ionizujícího záření	13
Techniky radioterapie.....	14
Teleterapie	14
Brachyterapie	16
Karcinom prostaty	17
Epidemiologie	17
Etiologie	19
Histopatologie	20
Klinický obraz.....	20
Klasifikace.....	21
Diagnostika.....	22
PSA- prostatický specifický antigen	23
Vyšetření per rectum	23
TRUS- transrektální ultrasonografie a biopsie prostaty	24
Screening.....	25
Prognostické faktory	25
Léčba	25
Sledování.....	26

Chirurgická terapie	26
Radioterapie	27
Hormonoterapie.....	29
Chemoterapie	30
Metodika.....	31
Technické vybavení.....	31
Materiál	32
Postup.....	35
Výsledky.....	37
Diskuze.....	39
Závěr.....	40
Literatura	41

Seznam tabulek

Tabulka 1 TNM Klasifikace [7]	21
Tabulka 2 Histopatologický grading [4]	22
Tabulka 3 Klinická stádia [12]	25
Tabulka 4 Algoritmus léčby [5]	26
Tabulka 5 Údaje o souboru pacientů	33
Tabulka 6 Skutečná toxicita (celý soubor)	34
Tabulka 7 Skutečná toxicita (3D-CRT)	34
Tabulka 8 Výsledky pro 3D-CRT	37
Tabulka 9 Výsledky pro celý soubor	38

Seznam obrázků

Obrázek 1 Anatomické uložení prostaty [26]	9
Obrázek 2 Zóny prostaty [13]	10
Obrázek 3 Benigní hyperplazie prostaty [24]	12
Obrázek 4 Izodózní plán [5]	15
Obrázek 5 Mortalita a incidence karcinomu prostaty ve světě [2]	17
Obrázek 6 Incidence a mortalita karcinomu prostaty v ČR [1]	18
Obrázek 7 Vyšetření per rectum [25]	24
Obrázek 8 Zavádění jehel pro brachyterapii [5]	28
Obrázek 9 DVH	32
Obrázek 10 Uživatelské rozhraní	35
Obrázek 11 Výsledný report	36

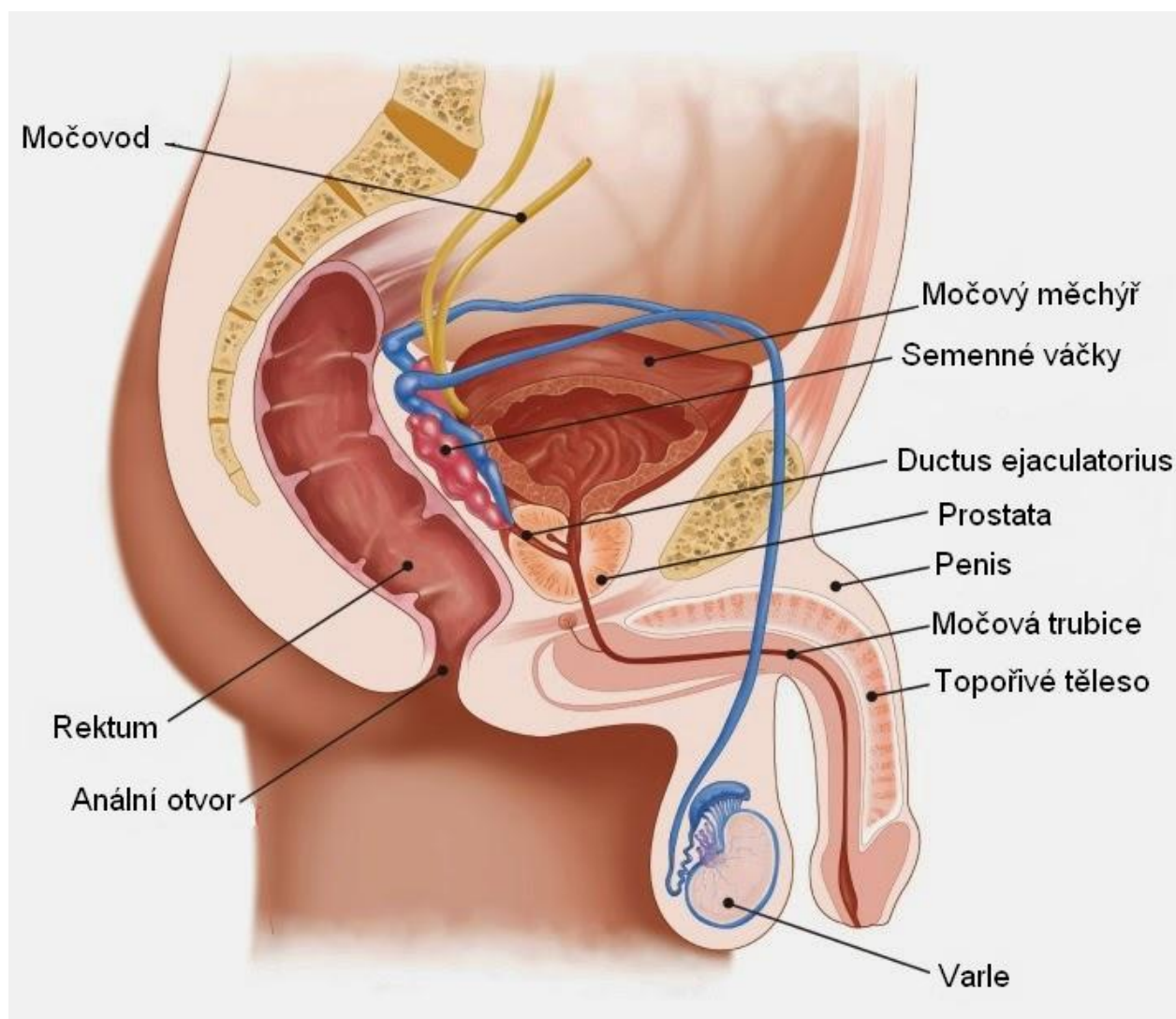
Úvod a cíl práce

Tato bakalářská práce se skládá z teoretické a praktické části. Teoretická část se zabývá karcinomem prostaty a možnostmi jeho léčby. Karcinom prostaty je onkologické onemocnění vyskytující se u mužů vyššího věku. Po karcinomu plic se jedná o druhé nejčastější onkologické onemocnění u mužů vůbec. Přestože je incidence karcinomu prostaty velice vysoká, díky stále se zlepšujícím metodám léčby, je mortalita na relativně nízké úrovni. Mezi terapeutické možnosti při karcinomu prostaty patří chirurgický zákrok, hormonoterapie a radioterapie. Radioterapii je v práci věnována samostatná kapitola, jelikož je na ni zaměřena také praktická část bakalářské práce. Při radioterapii karcinomu prostaty patří mezi kritické orgány rektum a močový měchýř, hodnotíme u nich akutní a pozdní nežádoucí účinky. V praktické části se zaměřuji na modelování lokální kontroly karcinomu prostaty a zároveň nežádoucích vedlejších účinků při radioterapii. Pro modelování byl v bakalářské práci použit program BioGray. Vstupními daty pro program BioGray je DVH (dose volume histogram = dávkově objemový histogram) z plánovacího systému. Program BioGray ze zadaných dat spočítá hodnoty TCP (tumor control probability = pravděpodobnost lokální kontroly) pro karcinom prostaty a NTCP (normal tissue complication probability = pravděpodobnost komplikací u zdravých tkání) pro močový měchýř a rektum.

Cílem této bakalářské práce je ověřit, zda modely používané v programu BioGray jsou platné a je tedy možné je použít při plánování radioterapie. Výsledky bakalářské práce jsou hodnoty pravděpodobností lokální kontroly nádoru a výskytu akutních a pozdních vedlejších účinků u močového měchýře a rekta, získaných z programu BioGray a zpracovaných pomocí statistických metod. Tyto výsledky pak porovnávám se skutečnými hodnotami získanými od pacientů během kontrol probíhajících v souvislosti s radioterapií. Na základě porovnání je možné vyhodnotit, zda jsou modely používané v programu BioGray platné. Při zjištění, že modely neodpovídají skutečným hodnotám, budou získané znalosti použity v navazující práci k úpravě těchto modelů v programu BioGray.

Prostata

Prostata, neboli předstojná žláza, je součástí pohlavního ústrojí muže, přesto je obklopena především orgány vylučovací soustavy. Je uložena hluboko v malé pánvi. Kraniálně sousedí s močovým měchýřem, dorzálně s rektum, kaudálně směřuje k diaphragma urogenitale a ventrálně je připojena ligamenty k symfýze, jak můžeme vidět na Obrázku 1. [15] [16]



Obrázek 1 Anatomické uložení prostaty [26]

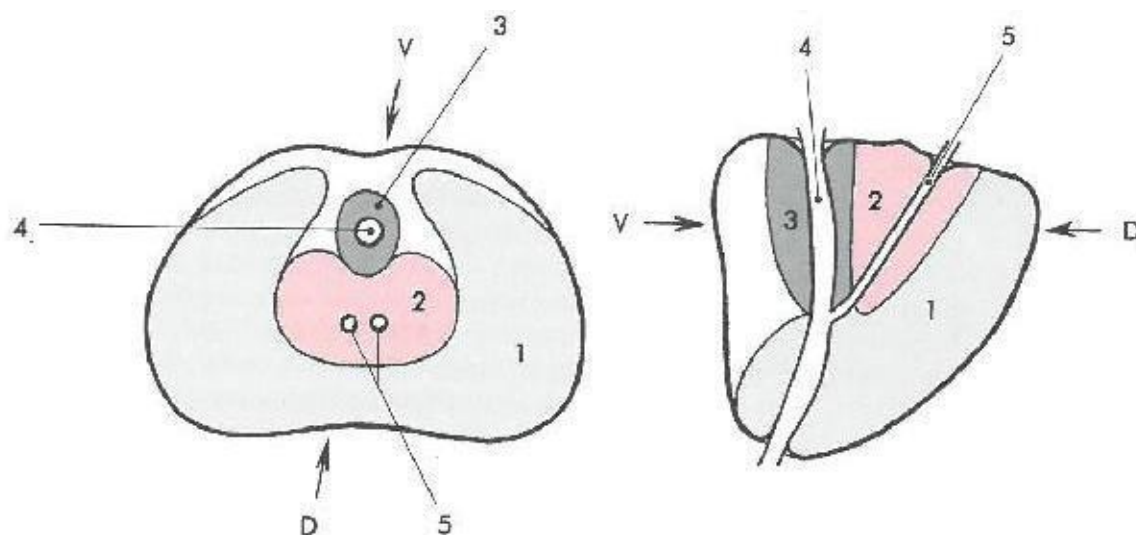
Anatomie

Prostata je nepárový orgán tvořený tubuloalveolárními žlázami obklopenými hladkou svalovinou a vazivem. Velikosti i tvarem se podobá jedlému kaštanu, její velikost se odvíjí od věku. Obvyklé velikosti dosahuje prostata v 17-ti letech, běžné rozměry jsou 4 cm na šířku, 3 cm na výšku a 2 cm na hloubku, váha je asi 20g. Nejširší část prostaty se nachází v její horní části,

říkáme jí baze prostaty - basis prostatae. Touto bází přiléhá prostata ke spodině močového měchýře. Přes bází vstupuje do prostaty močová trubice, která prochází celou prostatou až k jejímu vrcholu - apex prostatae, který směřuje dolů a dopředu k diaphragma urogenitale. Dále do baze prostaty dorzálně k močové trubici vstupují oba ductus ejaculatorii, procházejí shora zezadu dopředu dolů a napojují se asi v polovině výšky prostaty na močovou trubici. Ve stejných místech se rovněž nachází nejvíce ductuli prostatici, které také ústí do močové trubice. Je to asi 15-30 vývodů prostatických žlázek. [14] [15] [16]

Poloha a fixace

Podle orientace v prostoru můžeme prostatu rozdělit na přední plochu - facies anterior, zadní plochu - facies posterior a boční plochy - facies inferolateralis. Přední plocha je obrácena ke sponě stydké a je s ní spojena pomocí ligamenta puboprostatica. Zadní plocha - facies posterior - sousedí s rektum, od kterého je oddělena pouze 2 mm vazivovou ploténkou, septum retrovesicale. Díky tomu je prostata hmatná per rectum. Boční plochy - inferolateralis dextra et sinistra - jsou zaoblené a kaudálně naléhají na musculus levator ani. Prostata je obalena vazivovým pouzdrém - capsula prostatica, - které se skládá ze dvou vrstev vaziva proložených žilním pletencem - plexus venosus prostaticus. Vnitřní vrstva - capsula propria těsně naléhá na prostatu a její vazivo zasahuje až do nitra žlázy. Vnější vrstva - capsula periprostatica, obklopuje prostatu i s žilním pletencem a fixuje je ji k okolním strukturám. [13] [15] [16]



Obrázek 2 Zóny prostaty [13]

1- periferní zóna, 2- centrální zóna, 3- přechodná zóna, 4- urethra, 5- ductus ejaculatorii, V- ventrálně, D- dorzálně

Stavba

Podle vývojového původu žláz můžeme rozdělit prostatu do zón. Toto rozdělení se v současné době využívá v klinické praxi nejčastěji. Prostatu tvoří tři zóny – periferní, centrální a přechodná. Jsou zobrazeny na Obrázku 2. Periferní zóna má na transversálním řezu tvar podkovy, jejíž otevřený konec směřuje ventrálně. Zasahuje největší část žlázy - asi 70% jejího objemu. Obsahuje také největší počet žláz. Žlázy periferní zóny jsou dlouhé a rozvětvené a v podstatě jsou hlavními žlázami prostaty. Z těchto žláz často vzniká karcinom prostaty. Centrální zóna zaujímá asi 25% objemu prostaty a obklopuje ductus ejaculatorii. Zaplňuje prostor mezi periferní zónou a přechodnou zónou. Centrální zóna je tvořena podslizničními žlázami. Nejmenší z nich je přechodná zóna, zaujímá pouze 5% žlázy. Nachází se okolo kraniální části urethry až k připojení ductus ejaculatorii. Slizniční žlázy přechodné zóny se nazývají také jako periurethrální žlázy. Benigní hyperplazie prostaty je způsobena hypertrofií periurethrálních žláz. [13] [14] [15]

Celkově se v prostatě nachází 30-50 tubuloalveolárních žláz obklopených hladkou svalovinou a vazivem. Výstelka žláz je tvořena jednořadým, nebo víceřadým epitelem s buňkami plochými, nebo vysokými cylindrickými. Tvar buněk se může měnit. Je ovlivňován věkem muže a hladinami hormonů. Ve ventrální části prostaty je oblast, ve které se nenachází žádné prostatické žlázy, je tvořena pouze hladkou svalovinou a vazivem. [13] [14] [15]

Cévní zásobení a inervace

Prostata je zásobována arteriální krví z více tepen. Zezadu a ze strany přivádějí krev arteria vesicalis inferior a arteria rectalis media a zepředu arteria pupenda interna. Tyto tepny tvoří ve vazivovém obalu síť, ze které odstupují menší artérie přímo zásobující žlázu. Artérie jdoucí z pravé a levé strany spolu neanastomosují, proto je uprostřed žlázy velmi malé tepenné zásobení. Žilní pletěň skrytá ve vazivovém obalu je napojena jednak přímo na vena iliaca interna, nebo do ní ústí přes plexus vesicalis. Míza je odváděna lymfatickými cestami podél krevních cév a podél ductus deferens. Lymfatické cévy ústí buď do nodi lymphatici iliaci interni et extreni, nebo do mizních cév rekta, které pokračují do nodi lymphatici sacrales. Prostata je bohatě inervována z plexus hypogastricus inferior. Nervová vlákna, která z něj vycházejí, tvoří okolo prostaty pletěň, která obsahuje i gangliové buňky. [13] [15]

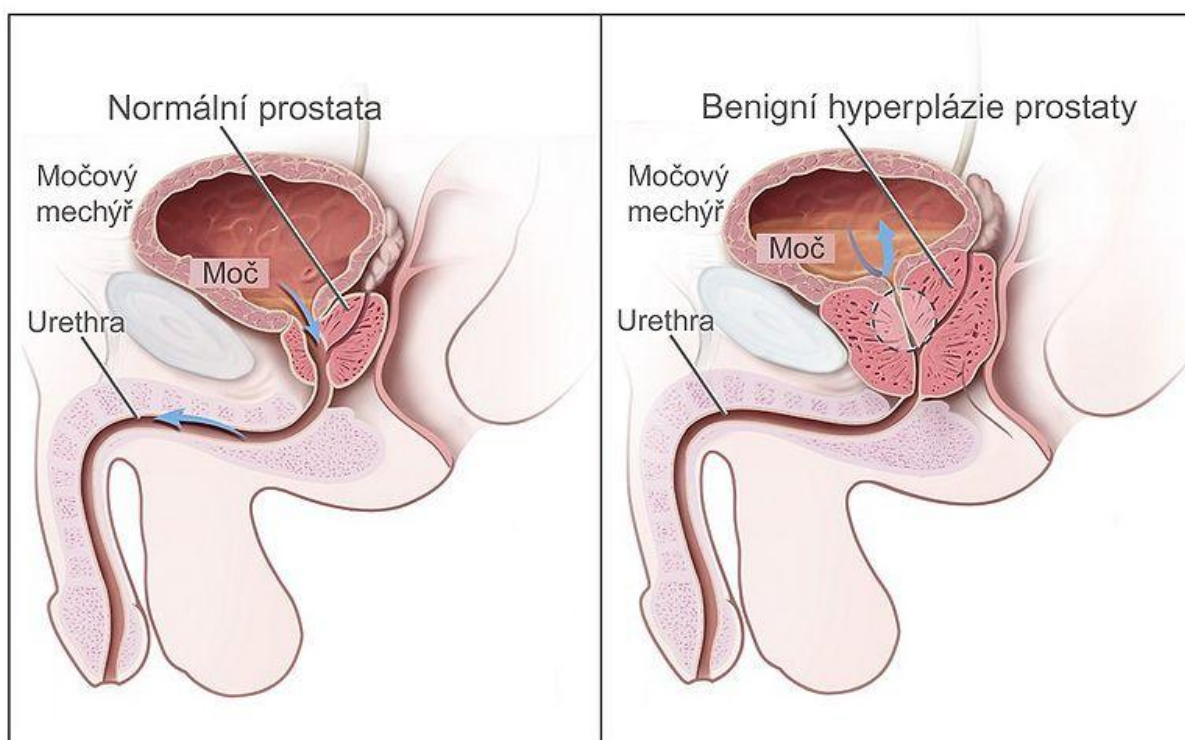
Funkce

Hlavní funkcí prostaty je tvorba sekretu, který je součástí ejakulátu. Prostatický sekret je tvořen výstelkou tubuloalveolárních žláz. Nejvíce sekretu tvoří žlázy periferní zóny. Prostatický sekret je bezbarvý, tekutý, kyselé reakce a v ejakulátu tvoří asi 30% objemu. Sekret obsahuje zinek, kyselinu citronovou, polyamimy, prostaglandiny, imunoglobuliny, fosfatasu a proteasy. Při emisi

je pomocí hladké svaloviny prostaty sekret vypuzován do uretry. V ejakulátu mají všechny složky sekretu svoji funkci. Slouží například jako pufrý, nebo ovlivňují pohyb spermií stimulací svaloviny dělohy a podporováním jejich motility. [13] [15]

Patologie

Mezi nejčastější onemocnění vyskytující se u předstojné žlázy patří benigní hyperplazie prostaty, záněty a karcinomy. Benigní hyperplazie prostaty BHP vzniká z největší části v periurethrální části prostaty a způsobuje zúžení močové trubice. Je to hormondependentní onemocnění, u kterého dochází ke zmnožení cylindrických buněk prostatických žláz. Následné zúžení močové trubice, které můžeme vidět znázorněné na Obrázku 3, má za následek omezené vyprazdňování močového měchýře- retence moče. Mezi příznaky dále patří slabší proud moče, retardace startu, nykturie a v pozdějších stádiích i záněty. V extrémních případech může prostata vážit až 300 g. Je to onemocnění vyskytující se převážně ve vyšším věku, u mužů nad 80 let se objevuje téměř v 90%. Záněty, neboli prostatitidy, bývají buď akutní, nebo chronické a nejčastější příčinou jsou bakteriální infekce. Dochází k nim při přestupu zánětu močového měchýře nebo uretry. Karcinomu prostaty se věnuje samostatná kapitola. [6] [7] [15]



Obrázek 3 Benigní hyperplazie prostaty [24]

Radioterapie

Radioterapie patří spolu s chirurgickou léčbou, chemoterapií, hormonoterapií a biologickou léčbou mezi nejúčinnější „zbraně“, které můžeme použít v boji proti nádorovým onemocněním.

Historie radioterapie

Když Wilhelm Conrad Röntgen, který 8. listopadu 1895 objevil paprsky X později pojmenované po něm, publikoval své poznatky o novém záření, předpokládal jeho široké využití v diagnostice, ale využití v terapii ho nenapadlo. Přesto byl první pacient ozařován pro nádorové onemocnění již na začátku roku 1896. Toto ozáření provedl Emil Grubbe na pacientce s karcinomem prsu v Chicagu. Od té doby je léčba zářením nezanedbatelnou modalitou v léčbě nádorových onemocnění. Je to již téměř 120 let. V počátcích samozřejmě nebyly známe nežádoucí účinky rtg záření, a tak často docházelo k nadužívání a k nevhodné aplikaci ionizujícího záření. Ovšem již v roce 1906 publikovali francouzští vědci studii o působení rtg záření na gonády hlodavců, a tím položili první stavební kámen nového oboru zvaného radiobiologie. [5] [9] [10]

Radiobiologie

Radiobiologie je vědní obor, který se zabývá vlivem ionizujícího záření na živé organismy, jejich tkáně a buňky. Radiobiologii můžeme dále rozdělit na radiobiologii experimentální, zabývající se výzkumem, klinickou - její využití nalézáme v praxi a krizovou, která řeší mimořádné situace a katastrofy. Pro tuto práci jsou důležité závěry týkající se klinické radiobiologie. Nejvýznamnější radiobiologické principy byly objeveny v první polovině 20. století. Patří mezi ně například frakcionace dávky nebo různá radiosenzitivita tkání. Na základě těchto poznatků jsme schopni zlepšovat účinky léčby a přitom šetřit zdravé tkáně. Abychom mohli přenést poznatky do roviny tkání, orgánů a nádorů, musíme vědět, jaké mechanismy a jakým způsobem působí v rovině buňky a buněčného cyklu. [5] [9] [10]

Mechanismy účinků ionizujícího záření

Biologické účinky ionizujícího záření se dají rozdělit do tří na sebe navazujících fází. Každá fáze je definovaná rozdílnými mechanismy, kterými působí na buňku. Nejdůležitější strukturou v buňce, kterou může ionizující záření poškodit, je dvojitá DNA, proto se zabýváme převážně působením ionizujícího záření na DNA. [9] [11]

První fází je fáze fyzikální. V této fázi dochází k absorpci energie ionizujícího záření buňkou. Předáním energie dochází k ionizaci a excitaci atomů. Tato fáze trvá pouze 10^{-16} sekundy. Pokud dojde k poškození DNA přímou ionizací (pouze asi 30%), říkáme tomu přímý účinek. [9] [11]

V chemické fázi, která následuje, dochází k ionizaci ostatních molekul v buňce. Nejdůležitější a nejčastěji zastoupenou molekulou je molekula vody. Při její ionizaci dochází ke vzniku volných radikálů. Tento jev se nazývá radiolýza vody. Takto vzniklé volné radikály reagují s okolními strukturami a narušují jejich normální stavbu a funkci. Vlivy volných radikálů byly pojmenovány jako nepřímé účinky ionizujícího záření. Až 70% letálních poškození buňky vzniká následkem nepřímých účinků záření. Radikály reagují i se složkami molekuly DNA-cukry, puriny, pyrimidiny a převážně fosfodiesterovými vazbami. Při narušení fosfodiesterových vazeb v hlavním řetězci DNA dochází ke zlomům DNA. Rozlišujeme dva typy zlomů DNA. Prvním typem jsou SSB (-single- strand breaks) = jednoduché zlomy, ke kterým dochází při porušení pouze jednoho z řetězců DNA. DSB (double- strand breaks) = dvojité zlomy jsou druhým typem, ke kterému dochází při porušení obou řetězců - buď přímým působením záření, nebo pokud dojde ke dvěma jednoduchým zlomům blízko sebe. [5] [10] [11]

Biologická fáze zahrnuje všechny reparační mechanismy, které mají za úkol opravit zlomy a jiná poškození molekuly DNA. Opravy jednoduchých zlomů nebo změn bazí nejsou pro buňku velkým problémem a většinou dochází k jejich rychlé reparaci. Málokdy dochází k poškození DNA vlivem jednovláknových zlomů, jelikož je k dispozici templát, na jehož základě je možné DNA opravit. Při dvouvláknových zlomech je mechanismus opravy podstatně složitější, proto relativně často dochází k chybám a vznikají mutace DNA. DSB mají často za následek letální poškození buňky. Buňka v případě, že rozezná dvouvláknový zlom, má dvě možnosti - jednak spustit reparaci, anebo naopak apoptózu, pokud je poškození neopravitelné. Na základě toho, jak dobře je buňka schopna opravit takto vzniklé poškození, určujeme její radiosenzitivitu. Zdravé a nádorové buňky reagují na ionizující záření odlišně, jelikož nádorové buňky mají omezené schopnosti reparace a apoptózy. U nádorových buněk se kumulují chyby v genomu a dochází k větší úmrtnosti buněk v reakci na ionizující záření. Proto lze u některých typů nádorů s výhodou použít radioterapii. [5] [10]

Techniky radioterapie

Základní rozdělení technik radioterapie je dělení na teleterapii a brachyterapii. Tyto techniky se zásadně liší ve způsobu aplikace záření.

Teleterapie

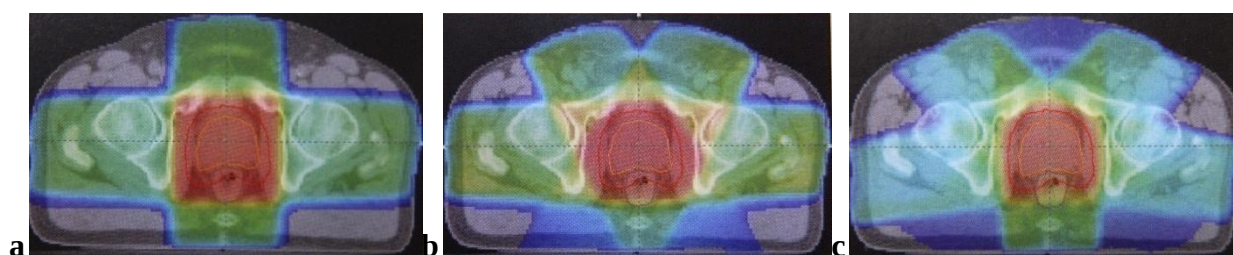
Při teleterapii neboli zevním ozařování se zdroj svazku záření nachází vně těla asi 80-100 cm od pacienta. Nejčastějším zdrojem záření při zevním ozařování je lineární urychlovač. [9]

U standardní, neboli konvenční techniky ozařování, je velikost a tvar ozařovaného cílového objemu, PTV= plánovací cílový objem, dán pouze počtem ozařovacích polí a jejich vzájemnými

polohami (dvě protilehlá pole AP/PA, čtyři pole- technika BOX). Standardní technika je nejjednodušší a nejméně časově náročná, samotné ozáření trvá pouze pár minut. Často je používána u paliativní terapie jako boost, nebo u starších pacientů. Dochází u ní k relativně velkému ozáření okolních tkání. [5] [9] [11]

Novější technikou je trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT, která je v současné době považována za standard v teleterapii. Je to metoda, při které je využíváno trojrozměrných snímků z CT vyšetření nádoru a okolních tkání a na jeho základě je vypracován PTV odpovídající tvarem cílovému objemu. K dosažení požadovaného tvaru je využíváno nejčastěji MLC – vícelamelových kolimátorů. Takto vytvořené plánovací objemy mohou mít menší bezpečnostní lem, a jsou tak podstatně více šetřeny okolní kritické orgány. Dále tato metoda nabízí možnost navýšit dávku v cílovém objemu, a tak zvýšit lokální kontrolu. To může vést u některých nádorů k prodloužení přežití. [5] [9] [11]

Dalším stupněm je metoda IMRT - radioterapie s modulovanou intenzitou. Je to vyspělejší forma 3D-CRT, u které dochází kromě změny cílového objemu i k modulaci dávky v cílovém objemu. Můžeme tedy cílový objem ozářit nehomogenně a lépe se ozařují i nádory konkrétního tvaru a složitě tvarované cílové objemy. Opět dochází k lepšímu šetření zdravých tkání a vyšší lokální kontroly. Další možnost využití je simultánní integrovaný boost, při kterém dochází k aplikaci vyšší dávky na ložisko tumoru, zatímco zbytek PTV je ozařován dávkou nižší. Výhodou IMRT je, že nejsou potřeba dva různé ozařovací plány, ale je možno použít pouze jeden. Porovnání zmíněných technik BOX, 3D-CRT a IMRT pomocí izodózní plánů můžeme vidět na Obrázku 4. [5] [9] [11]



Obrázek 4 Izodózní plán [5]
a- technika BOX, b- technika 3D-CRT, c- technika IMRT

Další možnost zpřesnit metody ozařování přinesla IGRT - radioterapie řízená obrazem. U této techniky využíváme zobrazovacích metod přímo během jednotlivých ozařování pro verifikaci polohy cílového objemu v ozařovacím plánu. Cílový objem se během celého ozařování může nepatrně měnit například pohyby pacienta či změnou hmotnosti. Tyto odchylky mohou být

upraveny právě pomocí zobrazovacích technik. Technik provedení IGRT je celá řada, liší se nejen zobrazením (2D nebo 3D), ale i technickým provedením. [5] [9] [11]

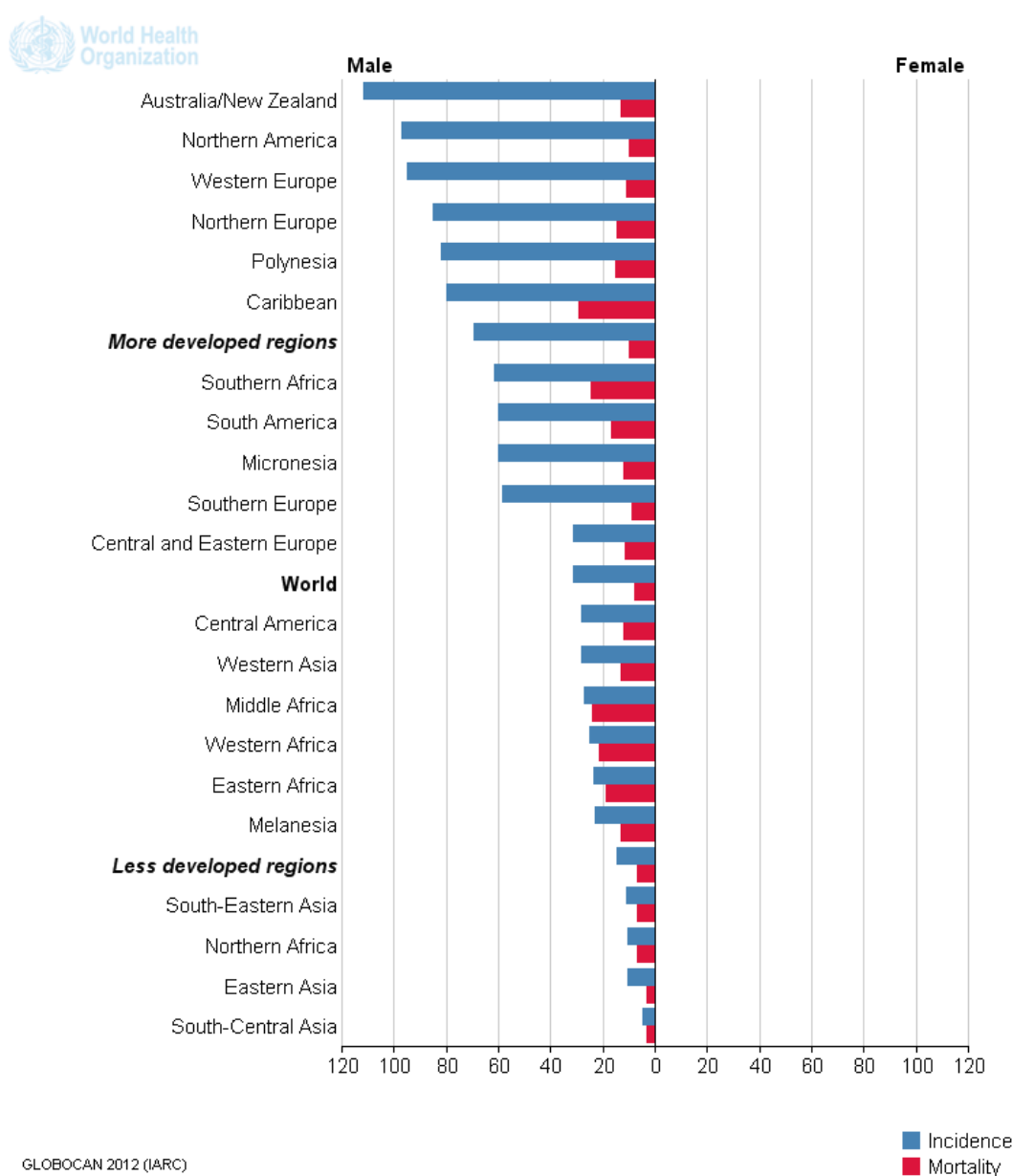
Brachyterapie

Při brachyterapii dochází k aplikaci záření ze zdroje nacházejícího se v těsné blízkosti ozařovaného objemu, nebo přímo v něm. Výhodou je relativně velké šetření okolních tkání, jelikož zde využíváme prudkého spádu dávky, což je dáno poklesem intenzity záření se čtvercem vzdálenosti a přitom vysoké dávky v lůžku tumoru. Z toho ovšem vyplývá, že léčba brachyterapií není vhodná pro objemné nádory. Při větších objemech je možno využít kombinace brachyterapie se zevním ozařováním. U dobře dostupných, malých a dobře ohraničených tumorů, je brachyterapie výhodnou kurativní terapií. Podle způsobu umístění můžeme rozdělit brachyterapii na intrakavitární - kdy je zářič zaveden do tělní dutiny, intersticiální - kdy je pomocí aplikátorů zářič zaveden přímo do lůžka nádoru a povrchovou, neboli muláž, kdy se nádor nachází na povrchu a aplikátory jej obklopují v termoplastické mřížce. U intersticiální brachyterapie rozlišujeme ještě permanentní implantaci, u které jsou zavedené zdroje záření v tkáni ponechané, a dočasnou aplikaci, kdy jsou zavedeny pouze aplikátory a zdroj záření je zde zaveden pouze dočasně. [5] [9] [10]

Karcinom prostaty

Epidemiologie

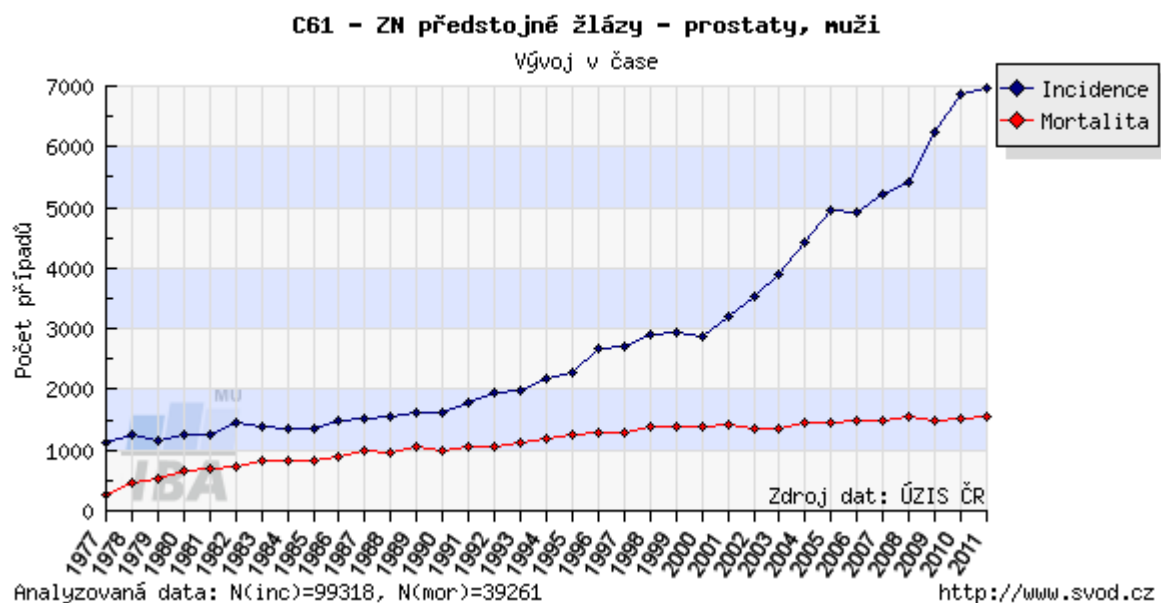
Důvodem, proč se zabýváme karcinomem prostaty, je jeho vysoká incidence. U mužů je to druhý nejčastější karcinom vůbec a v celé populaci zaujímá čtvrté místo nově diagnostikovaných karcinomů. V absolutních číslech je to celosvětově 1.1 milionu nově diagnostikovaných případů za rok 2012. U mužů tvoří karcinom prostaty 15% ze všech rakovinových onemocnění. Přestože incidence pořád narůstá mortalita má naopak klesající tendenci. Přestože toto tvrzení je platné celosvětově, jsou poměry mezi incidencí a mortalitou velice rozdílné v různých částech světa. [2]



Obrázek 5 Mortalita a incidence karcinomu prostaty ve světě [2]

Obecně se dá říci, že ve více vyspělých státech je velice vysoká incidence, ale mortalita je poměrně nízká. Tento trend můžeme pozorovat po zavedení screeningu pomocí PSA (prostatického specifického antigenu) a následné biopsie. Z tohoto důvodu se celosvětově téměř 70% nově diagnostikovaných karcinomů prostaty vyskytuje ve vyspělých zemích, ale počet úmrtí tvoří méně než 50%. I přes relativně úspěšné metody screeningu byl karcinom prostaty v roce 2012 pátou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinové onemocnění u mužů a tvořil 6,6% z celkového počtu příčin smrti u mužů. Bohužel musíme říci, že screening pomocí PSA má mnohem větší vliv na incidenci než na mortalitu, proto jsou si absolutní čísla mortality v různých oblastech podstatně více podobná než absolutní čísla incidence. [2] [3]

Jak můžete vidět na grafu na Obrázku 5, jsou poměry incidence a mortality největší v Austrálii, na Novém Zélandu, v Severní Americe a v západní a severní Evropě. Nejvyrovnanější počty incidence a mortality jsou v subsaharské Africe. Hodnoty v grafu odpovídají ASR-W, tzn., že jsou věkově standardizovány a počítány na 100 000 obyvatel. Nejmenší výskyt karcinomu prostaty vůbec je v asijských zemích. [2]



Obrázek 6 Incidence a mortalita karcinomu prostaty v ČR [1]

V České republice bylo v roce 2011 téměř 7000 nových případů karcinomu prostaty a méně než 1600 úmrtí, v roce 2001 to bylo 3200 nových případů a něco málo přes 1400 úmrtí. Z těchto čísel je jednoznačně patrné, že přestože incidence vzrostla více než dvojnásobně, mortalita vzrůstá podstatně méně výrazným tempem. Pokud přepočteme hodnoty na ASR-W vyjde nám, že mortalita neustále klesá. Hodnota mortality v roce 2011 byla 14,9 (ASR-W). Podobných hodnot dosahovala naposledy v roce 1992 14,8 (ASR-W), ovšem hodnoty incidence byly téměř

třetinové (27,5 ASR-W v roce 1992 a 74,0 ASR-W v roce 2011). Jak je z grafu na Obrázku 6 patrné, incidence karcinomu prostaty začala výrazně růst v devadesátých letech, kdy byl zaveden do praxe screening pomocí PSA. Zavedení screeningu mělo kladný vliv i na procentuální zastoupení stádií u nemocných. V roce 1990 bylo případů ve IV. stadiu 31% v roce 2010 to bylo pouze 13%. V absolutních číslech už bohužel hodnoty nejsou tak pozitivní, ale s určitostí můžeme říct, že od roku 2005 je převážná část pacientů zachycena v I. nebo II. klinickém stádiu. [1]

Etiologie

Mezi hlavní rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty patří genetické faktory, věk, dietní návyky, hormonální vlivy a rasová příslušnost. Z hlediska etiologie je největší riziko vzniku karcinomu prostaty u Afroameričana staršího 80 -ti let s pozitivní rodinnou anamnézou. [4] [5] Genetické predispozice mají zásadní vliv na pravděpodobnost incidence karcinomu prostaty. Pokud se vyskytuje karcinom prostaty u přímého příbuzného, má pacient dvakrát vyšší pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty, pokud u dvou přímých příbuzných, stoupá pravděpodobnost 9krát. Pokud je příbuzným diagnostikováno onemocnění ve věku pod 60 let, pak pravděpodobnost vzniku ještě narůstá. [3] [5]

Incidence onemocnění radikálně stoupá s věkem. Zatímco ve věkové kategorii od 45 do 49 let je výskyt 5 případů na 100 000 osob, již o deset let později, tedy ve věku od 55 do 59, je to 68 případů na 100 000 osob. Nejvyšší incidence je ve věku 80-84 let a to 568 případů onemocnění na 100 000 osob, což je více než stonásobek oproti pacientům mladších o 15 let. Na základě autopsií bylo zjištěno, že karcinomem prostaty trpí až 60% mužů. [1] [5]

Dalším rizikovým faktorem je etnická příslušnost. Nejvyšší incidence je u černochů a nejmenší u asiátů a indiánů. Při porovnání incidence u černochů a bělochů žijících v Americe můžeme konstatovat, že riziko onemocnění je u černochů 9,8% a u bělochů 8%. [4] [5]

Dalším prokázaným faktorem na vznik karcinomu prostaty jsou dietetické návyky. Jedním z faktů podporujícím názory, že strava má vliv na vznik karcinomu prostaty, bylo zjištění, že u první generace imigrantů z Číny a Japonska do USA byl podstatný nárůst výskytu nejen karcinomu prostaty, ale i prsu a kolorekta. Při vysoké konzumaci tuků a červeného masa a nízké konzumaci sóji, tak jak ji známe z dietních návyků západní civilizace, je riziko onemocnění vyšší než u národů, kteří mají ve svém jídelníčku hojně zastoupenou zeleninu a antioxidanty. Právě vlivu složení stravy se přisuzuje rozdíl mezi manifestací karcinomu. Jelikož zastoupení latentní formy se vyskytuje všude na světě stejně, je pozoruhodné, že propuknutí manifestní formy se velice liší. Rozložení poukazuje právě na vliv dietních návyků. [3] [4] [5]

Přestože zatím neznáme mechanismus vlivu androgenů na vznik a progresi karcinomu prostaty, víme, že na něj mají zásadní vliv. Toto můžeme vyvozovat například z toho, že u časně kastrovaných jedinců se karcinom vyskytuje naprosto ojediněle. Dalším poznatkem vedoucím k podobným závěrům je i skutečnost, že Afroameričané, u kterých je vyšší incidence, jak jsem se zmínila výše, mají vyšší hladinu androgenů než zbytek populace. Zdá se, že pokud je dlouhodobě zamezeno expozici prostaty vůči androgenům, má toto kladný vliv na rozvoj karcinomu prostaty. [3] [4] [5]

Histopatologie

U karcinomů prostaty se z histologického hlediska jedná většinou o adenokarcinom s různým stupněm diferenciací vycházející z acinárních buněk. Tento typ adenokarcinomu tvoří více než 95% všech zhoubných nádorů prostaty. Další typy zhoubných nádorů vyskytujících se při rakovině prostaty jsou duktální karcinom, neuroendokrinní karcinom, sarkomatoidní karcinomy, karcinom z přechodného epitelu a další, méně často se vyskytující, typy nádorů. Většina těchto karcinomů má horší prognózu než adenokarcinom z acinárních buněk. Z tohoto důvodu je jejich vzácný výskyt výhodou. Hlavním znakem při histologických vyšetřeních je u karcinomu ztráta bazálních buněk - na rozdíl od benigních a hyperplastických nálezů. Jako patologie je považován i nález tzv. prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN) a atypické acinární proliferace (ASAP), které jsou považovány za prekursor karcinomu prostaty. Nálezy PIN se podle stupně dysplazie rozděluje na low- grade LGPIN a high- grade HGPIN, při nálezu HGPIN ve vzorku by měla být biopsie opakována. [3] [6] [7]

Jelikož se karcinom nachází v 70-80% v periferní oblasti žlázy, nezpůsobuje v raných stádiích stenózu uretry. Při vyšetření per rectum nachází lékař palpačně tužší, až tvrdé ložisko. Karcinom prostaty se šíří jak místně, tak vzdáleně. Nejčastější infiltrace do okolí je na semenné váčky a dále na močový měchýř při pozdních stádiích. Mezi vzdálené metastázy řadíme i postižení pánevních lymfatických uzlin, které se objevuje poměrně časně. Při hematogenním šíření metastáz jsou nejčastějším projevem kostní metastázy především v páteři. [5] [6]

Klinický obraz

Vzhledem k převážně perifernímu růstu karcinomu bývá průběh onemocnění u většiny pacientů z počátku asymptomatický. Prvními příznaky často bývají potíže běžně spojené s benigní hyperplazií prostaty, jako je slabý proud moči, nykturie, urgence, retardace startu a dysurie. Proto je důležité vždy při podezření na benigní hyperplazii prostaty zvážit a vyšetřit i možnost

karcinomu prostaty. Další příznaky pokročilejších stádií mohou být hematurie nebo hemospermie, výjimečně se můžeme setkat s erektilní dysfunkcí a priapismem. [3] [4] [7]

V současné době se už méně setkáváme s případy, kdy byly prvními příznaky algické syndromy a patologické fraktury z kostních metastáz. Mezi další projevy metastatického postižení patří otoky dolních končetin z důvodu postižení pánevních lymfatických uzlin. Dalšími projevy jsou potíže plynoucí z generalizovaného onemocnění. Kromě již zmíněného algického syndromu k nim patří anemie, nechutenství, úbytek hmotnosti, únava, febrilie, diseminovaná intravaskulární koagulace a výjimečně i syndrom míšní komprese. [3] [4] [7]

Klasifikace

Abychom mohli objektivně porovnávat a hodnotit rozsah a průběh onemocnění, výsledky léčby a prognózy pacientů, bylo zapotřebí zavést jednotné metody klasifikace. Mezi tyto metody při posuzování karcinomu prostaty patří klasifikace TNM pro zhodnocení klinického stádia onemocnění, jejíž tabulku můžeme vidět níže, a Gleasonovo skóre pro histopatologický grading. Méně často se při histopatologickém gradingu můžeme setkat i s konvenční metodou WHO s hodnotami G 1-4. [4] [7]

Tabulka 1 TNM Klasifikace [7]

T- primární tumor		
Tx		Primární tumor nelze hodnotit
T0		Žádný důkaz primárního tumoru
T1		Klinicky neprůkazný nádor, nehmatný, nezobrazitelný pomocí vyšetření
	T1a	Histologický nález tumoru v 5% nebo méně resekované tkáně
	T1b	Histologický nález tumoru ve více než 5% resekované tkáně
	T1c	Tumor zjištěný jehlovou biopsií
T2		Tumor omezený na prostatu
	T2a	Tumor postihuje méně než jednu polovinu laloku
	T2b	Tumor postihuje více než jednu polovinu laloku, ale ne oba laloky
	T2c	Tumor postihuje oba laloky
T3		Tumor se šíří přes prostatické pouzdro
	T3a	Extrakapsulární šíření- jednostranné nebo oboustranné
	T3b	Tumor prorůstá do jednoho nebo obou semenných váčků
T4		Tumor je fixován nebo se šíří do okolních tkání jiných než semenné váčky
N- regionální lymfatické uzliny- pelvické uzliny pod bifurkací a. iliaceae com.		
Nx		Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit

N0		Žádné postižení regionálních lymfatických uzlin
N1		Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M- vzdálené metastázy		
Mx		Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0		Žádné vzdálené metastázy
M1		Vzdálené metastázy
	M1a	Metastázy mimo regionální lymfatické uzliny nebo uzlinu
	M1b	Metastázy v kostech
	M1c	Metastázy v jiných orgánech

Histopatologický grading je úzce spjat s prognózou onemocnění, jelikož dobře diferencovaný karcinom postupuje pomalu a má dobrou prognózu. Naopak málo diferencovaný karcinom roste agresivně a brzy zakládá metastázy. Gleasonovo skóre hodnotí architektonické uspořádání nádorových ložisek v bioptickém vzorku tkáně. Gleasonovo skóre je potom součtem dvou stupňů nejčastěji zastoupených ve vzorku. Aby mohl být stupeň započítán, musí zabírat alespoň 5% vyšetřované tkáně. [3] [7] [8]

Tabulka 2 Histopatologický grading [4]

WHO grading		Gleasonovo skóre	
Gx	grading nestanoven	2-4	dobře diferencovaný
G1	dobře diferencovaný	5-6	středně diferencovaný
G2	středně diferencovaný	7	středně špatně diferencovaný
G3-4	málo diferencovaný nebo nediferencovaný	8-10	špatně diferencovaný

Diagnostika

Přestože se hladina PSA nedá považovat za naprosto spolehlivý nádorový marker, řadí se společně s vyšetřením per rektum mezi diagnostické metody, které vedou k podezření na karcinom prostaty. Při nepříznivých výsledcích u těchto vyšetření je potřeba potvrdit nebo vyvrátit diagnózu pomocí transrektální ultrasonografie s biopsií prostaty. Ostatní diagnostické metody prováděné při karcinomu prostaty vedou ke zpřesnění rozsahu primárního nádoru, zjištění, zda jsou postižené uzliny a přítomné vzdálené metastázy. [3] [5] [8]

Ke zjištění lokálního rozsahu onemocnění se kromě již zmíněných metod využívá magnetická rezonance. Základní zobrazovací metodou při určování postižení uzlin je CT vyšetření, přestože jeho senzitivita není nijak vysoká. Proto zůstává nejpřesnější metodou při stagingu uzlinového

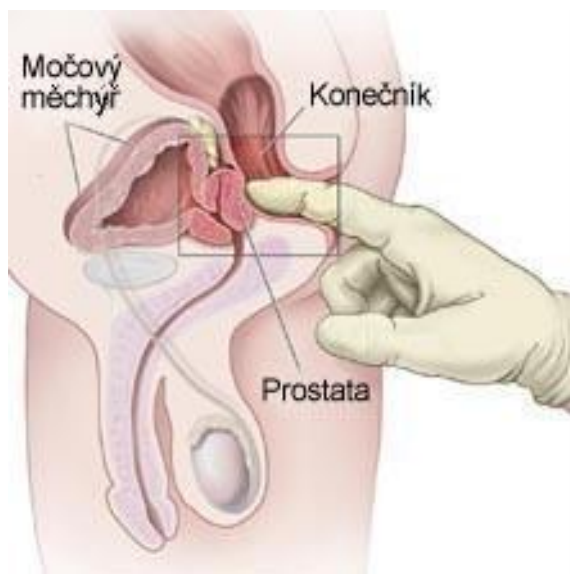
postižení lymfadenektomie prováděná buď otevřeným způsobem, nebo laparoskopicky. Základní metodou při zjišťování kostních metastáz je scintigrafie skeletu, která má v porovnání s ostatními metodami (RTG vyšetření skeletu, hodnota alkalické fosfatázy) nejlepší a nejvčasnější nález. Pravděpodobnost přítomnosti vzdálených metastáz u pacientů s hodnotou PSA nižší než 10ng/ml je velice nízká. Mezi rutinní vyšetření patří RTG plic a UZ jater. [4] [8] [12]

PSA- prostatický specifický antigen

PSA je kalikreinu podobná sérová proteáza používaná jako nádorový marker u karcinomu prostaty. Fyziologická funkce PSA je zkapalnění ejakulátu. PSA se využívá při diagnostice i při hodnocení úspěšnosti léčby. Přestože je PSA hojně využíváno, jeho specifita a senzitivita nejsou dostačující pro ideální marker. PSA je tvořeno epitelovými buňkami prostaty, proto je marker dostatečně orgánově specifický, bohužel se objevuje i při jiných onemocněních prostaty, takže jeho nádorová specifita je nízká. Hladina PSA je značně ovlivněna také věkem a objemem prostaty. Stejně tak nemůžeme tvrdit, že pacient s nízkou hladinou PSA není postižen karcinomem prostaty. Za normální hladinu PSA je považována hodnota do 4 ng/ml, od 4-10 ng/ml je tzv. šedá zóna. Vzhledem k nedostatečnosti specifity a senzitivity hladiny PSA se hledají jiné metody s využitím PSA pro diagnostiku karcinomu prostaty. Patří k nim například PSA velocita (zvyšování PSA v čase), PSA denzita (poměr mezi hladinou PSA a objemem prostaty) a poměr mezi volným a celkovým PSA (volný + vázaný na bílkoviny krevní plazmy). [3] [4] [5] [18]

Vyšetření per rectum

Vyšetření per rectum by mělo být součástí preventivní prohlídky. Toto vyšetření má nízké náklady, není bolestivé a má velký přínos nejen při diagnostice karcinomu prostaty, ale i při benigní hyperplazii prostaty a kolorektálního karcinomu. Při vyšetření prostaty per rectum hodnotíme hladkost jejího povrchu, tuhost, velikost a symetritu. Jakékoliv podezření při vyšetření per rectum na karcinom prostaty by mělo vést k vyšetření PSA a histopatologickému vyšetření. Jeho provedení je znázorněno na Obrázku 7. [4] [7]



Obrázek 7 Vyšetření per rectum [25]

TRUS- transrektální ultrasonografie a biopsie prostaty

Transrektální ultrasonografie má v rámci diagnostiky karcinomu prostaty dvojí význam. Buď jako samostatná metoda detekce karcinomu a rozsahu léze, nebo jako navádějící zobrazovací metoda při biopsii prostaty. Pozitivní nálezy při TRUS bývají hypoechogenní, bohužel se často objevují i izoechogenní karcinomy, které není schopen ultrazvuk zachytit. Hlavním úkolem TRUS je ale zacílení biopsie. [3] [8]

Biopsie prostaty je jediná metoda prokazatelně stanovující karcinom prostaty. Biopsie se provádí transrektálním přístupem nejčastěji pomocí bioptické pistole. Díky ultrazvuku je možné přesné zacílení podezřelého ložiska. Po výkonu se můžeme setkat s několika málo komplikacemi. Nejčastější z nich je mírné krvácení do dutiny rekta, dále se můžeme setkat se zánětem, proto je vhodné profylaktické podání antibiotik. Počet vzorků odebraných při biopsii se pohybuje od 8 do 14. Dříve používaná sextantová biopsie (6 odebraných vzorků) se podle novějších studií ukazuje jako nedostatečná. Při vyšším počtu vzorků je prokázán vyšší záchyt patologických ložisek, dále je důležitým faktorem lokalizace biopsie. [5] [8]

Pokud je zvýšená hladina PSA, a přesto nebyla biopsií prokázána malignita, je zapotřebí biopsii opakovat. Rebiopsie se provádí s časovým odstupem a volí se jiné schéma odběru vzorků. Dále by měla být biopsie opakována při nálezů ASAP nebo PIN. Vzhledem k vysokému počtu rebiopsií a neochoty pacientů toto vyšetření podstupovat vícekrát se na některých pracovištích zavádí používání lokální anestezie injekčně aplikované do periprostatické tkáně. [3] [7] [8]

Screening

Screening je vyšetření rizikové skupiny asymptomatických obyvatel podle stanovených kritérií. Má za úkol zachytit onemocnění ve fázi, kdy je dobře léčitelné. Vzhledem k častému výskytu karcinomu prostaty je snaha o zavedení screeningu tohoto onemocnění datována již do 80. let minulého století. První pokusy byly založeny na vyšetření per rectum a ultrazvuku, s nástupem PSA je snaha založit screening právě na něm. Cílem screeningu ovšem není zvýšit incidenci karcinomu, ale snížit jeho mortalitu, což se podle dostupných studií ještě nedokázalo prokázat, a proto zatím není screening celoplošně doporučen. Podle velkých randomizovaných studií není rozdíl v mortalitě na karcinom mezi screeningovou a kontrolní skupinou statisticky významný. Naopak ze studií vyplývají obavy z nadbytečné detekce a z toho plynoucí nadbytečné léčbě karcinomů, které by se za život pacienta vůbec neprojeví. S aktivní léčbou vzrůstají vedlejší účinky a klesá kvalita života pacienta. Dalším aspektem je finanční náročnost léčby. Současná doporučení říkají, že muž starší 50 let má možnost na základě vlastního zvážení podstoupit vyšetření PSA a DRE jako časnou diagnostiku, převážně pokud má výskyt karcinomu prostaty v rodinné anamnéze. [3] [8] [17]

Prognostické faktory

Pro prognózu a stanovení léčby onemocnění jsou důležité prognostické faktory, mezi které patří Gleasonovo skóre, hodnota PSA a klinické stádium onemocnění. Rozdělení do klinických stádií můžete vidět v následující tabulce. [5]

Tabulka 3 Klinická stádía [12]

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

Léčba

U karcinomu prostaty existuje několik základních léčebných modalit. Patří mezi ně radikální prostatektomie, radioterapie, aktivní ledování a hormonoterapie. Každé z této metod věnuji níže samostatnou stat'. Tyto metody a jejich kombinace jsou indikovány u pacientů převážně podle

stádia onemocnění a předpokládané délky života. Algoritmus léčby rozdělený podle stádia onemocnění můžeme vidět v následující tabulce. [5]

Tabulka 4 Algoritmus léčby [5]

Stadium I	- sledování - RAPE nebo radioterapie u mužů s předpokládanou délkou života více než 10 let
Stadium II	- RAPE - kurativní radioterapie (zevní radioterapie nebo permanentní brachyterapie) - sledování u vybraných pacientů (vyšší věk a nízké GS)
Stadium III	- zevní radioterapie (+ hormonoterapie) - ablace androgenů (orchiektomie a LH-RH analoga) - RAPE u vybraných pacientů
Stadium IV	- ablace androgenů - ablace androgenů a zevní radioterapie u vybraných pacientů
M1	- ablace androgenů - maximální androgenní blokáda - chemoterapie u hormon independentního onemocnění - paliativní léčba

Sledování

Sledování neboli watchful waiting je metoda aktivního pozorování pacienta. Je známo, že v některých případech je možný větší negativní vliv radikální léčby než samotné onemocnění, které se nemusí nijak manifestovat. Tato metoda je doporučována u mužů s očekávanou délkou života kratší 15 let a v nízkém stádiu onemocnění a s dobře diferencovaným tumorem. Radikální léčba s sebou nese sníženou kvalitu života, přestože prodlouží dobu přežití, může být pro některé pacienty důležitějším aspektem kvalita života než jeho délka. Pacienti bývají sledováni v intervalu každých 3-6 měsíců pomocí vyšetření hladiny PSA, vyšetření per rectum a ultrazvuku. Při manifestaci onemocnění nebo nárůstu hodnot PSA se přistupuje k terapii. U této metody se předpokládá dobrá spolupráce pacienta a jeho informovanost o možnostech léčby. [3] [4]

Chirurgická terapie

Mezi chirurgické zákroky prováděné při léčbě karcinomu prostaty patří radikální prostatektomie, orchiektomie a transuretrální resekce prostaty. [4]

Radikální prostatektomie (RAPE) patří spolu s radioterapií ke kurativním metodám léčby karcinomu prostaty. Pacient by měl mít vždy možnost konzultovat metodu léčby a její vedlejší účinky jak s urologem, tak s radioterapeutem. RAPE je chirurgické odstranění celé žlázy i s pouzdrém a semennými vajíčky a vytvoření anastomózy močového měchýře a močové trubice. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří močová inkontinence a erektilní dysfunkce. RAPE je možno provádět s nebo bez pánevní lymfadenektomie podle diagnózy. RAPE je možno provádět několika různými přístupy- retropubickým, perineálním a různými provedeními- otevřeným, laparoskopickým a robotickým. Díky stále se zlepšující operační technice se snižuje výskyt nežádoucích účinků. U potetních pacientů je snaha zvolit takovou metodu, u které je nejmenší riziko erektilní dysfunkce. [3] [4]

Bilaterální orchiektomie se řadí mezi hormonální léčbu, proto o ní bude pojednáno dále. Transuretrální resekce prostaty (TURP) je paliativní zákrok, indikovaný u pacientů s obstrukčními příznaky, k odstranění močové retence. [3] [4]

Radioterapie

Využití radioterapie při léčbě karcinomu prostaty je velice široké. Nejen že ji můžeme využít jak v kurativním záměru tak i paliativně, ale především můžeme kromě teleterapie použít i brachyterapii, a to jak samostatně tak v kombinaci se zevním ozařováním. U lokalizovaného karcinomu má pacient možnost odmítnout RAPE a podstoupit kurativní radioterapii. Dále se radioterapie s kurativním záměrem provádí u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem, u kterého je metodou léčby, a bývá doplňována hormonoterapií. Adjuvantní radioterapie se využívá při vysokém riziku lokální recidivy. [3] [4] [5]

Zevní radioterapie

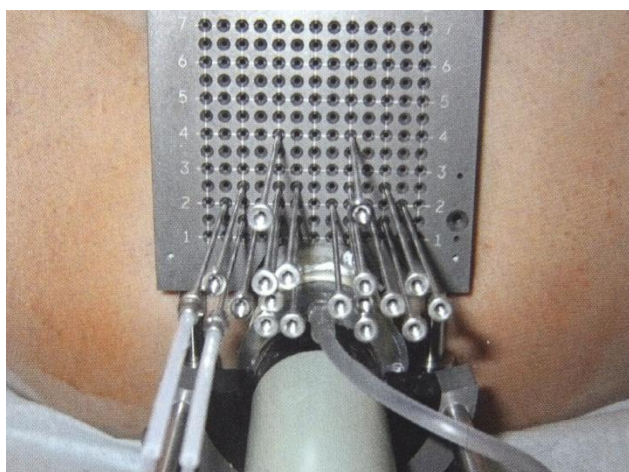
Pro zevní radioterapii se standardně používá lineární urychlovač s 3D-konformní radioterapií nebo IMRT technikou, jelikož dávky, které je možné aplikovat standardní radioterapií, jsou nedostatečné pro dosažení lokální kontroly. Běžně aplikovaná dávka se pohybuje v rozmezí 70-80 Gy při použití 3D-CRT nebo IMRT a 60-66 Gy při konvenční technice. Při konvenční technice se používají 3-4 ozařovací pole, u 3D-CRT 3-6 polí a u IMRT 5-7 polí. Plánovací cílový objem zahrnuje prostatu a bezpečnostní lem 10-20mm a podle rozsahu onemocnění také baze semenných vajíčků, semenné vajíčky a regionální lymfatické uzliny. Při ozařování lymfatických uzlin je aplikována dávka 46-50 Gy na pánev a poté pokračuje dozáření prostaty a semenných vajíčků do dávky 70Gy při standardní radioterapii. Standardní frakcionace je 2,0 Gy denně 5xkrát v týdnu. Při hypofrakcionaci je aplikovaná dávka 60-66 Gy v 20-22 frakcích po 3Gy, do ozařovacího plánu jsou zahrnuty volné dny (1-2 dny v týdnu). Při ozařování pacient leží

na zádech s dolními končetinami fixovanými a naplněným močovým měchýřem - stejně jako na CT simulátoru při plánování léčby. Mezi kritické orgány patří právě zmiňovaný močový měchýř, rektum a femury. S kritickými orgány také souvisí nežádoucí vedlejší účinky. K akutním nežádoucím účinkům patří mimo jiné průjemy, cystitida, dysurie a kožní reakce. Nejzávažnější pozdní vedlejší účinky jsou chronická proktitida, striktura uretry a erektilní dysfunkce. [3] [5] [9] Adjuvantní zevní radioterapie je indikována po radikální prostatektomii s vysokým rizikem recidivy, tzn. při pozitivních okrajích resekátu, při extrakapsulárním šíření a přetrvávajících nenulových hodnotách PSA. Měla by být provedena, dokud jsou hodnoty PSA nižší než 1,5 ng/ml. [4] [5]

Brachyradioterapie

Brachyterapie je metoda, při které se radioaktivní zářič zavede až do ložiska nádoru, kde působí lokálně a tím dochází k většímu šetření okolních tkání než u teleterapie. U karcinomu prostaty je možno použít jednak LDR (low dose radiotherapy), kdy je radioaktivní zdroj zaveden permanentně, nebo HDR (high dose radiotherapy), u kterého je zavedení dočasné. [9]

Při samostatném použití permanentní brachyterapie jako kurativní léčby je potřeba pacienty pečlivě vybírat, jelikož při extrakapsulárním šíření nádorů není léčba dostatečná. V současné době mohou LDR podstoupit pacienti s T1 až T2a, GS $\leq$ 6, PSA < 10 ng/ml a s objemem žlázy < 60 cm³. Pro implantaci se používají radioizotopy ¹²⁵I a ¹⁰³Pd, jelikož mají krátký poločas rozpadu. Paladium má vyšší aktivitu a používá se u rychle rostoucích nebo špatně diferencovaných nádorů. Dávky aplikované při LDR jsou 145 Gy u ¹²⁵I a 125 Gy u ¹⁰³Pd. Pro implantaci radioaktivních zrn se používají jehly zaváděné transperineálně pomocí templátu pod ultrazvukovou kontrolou, jak je znázorněno na Obrázku 8. [3] [5] [9]



Obrázek 8 Zavádění jehel pro brachyterapii [5]

Pokud chceme použít brachyterapii při pokročilejších stádiích onemocnění, využívá se kombinace zevní radioterapie a HDR, jelikož můžeme dosáhnout větších bezpečnostních lemů a vyšší homogenity záření. Nevýhodou je delší doba léčby a větší nežádoucí účinky. Dočasná implantace probíhá pomocí afterloadingu, využívá se při ní ^{192}Ir . Zavádění probíhá podobně jako u permanentní implantace pomocí templátu a pod kontrolou TRUS. [3] [5] [9]

U brachyterapie se také vyskytuje řada vedlejších účinků, v zásadě jsou shodné s nežádoucími účinky teleterapie. Patří mezi ně dysurie, erektilní dysfunkce, retence moči, proktitida a bolest. [3] [5]

Paliativní radioterapie

U lokálně pokročilého onemocnění, které se manifestuje symptomy snižujícími kvalitu života, je indikována paliativní radioterapie na oblast pánve. Mezi tyto symptomy patří uretrální obstrukce, bolesti a otoky dolních končetin. Paliativní radioterapie je dále indikována u pacientů s kostními metastázami. Ozařují se postižené oblasti, aby bylo dosaženo snížení bolestivosti, patologických fraktur a zlepšení mobility pacienta. Při mnohočetných metastázách je možnost použít systémovou aplikaci radioizotopů kumulujících se v kostní tkáni. [4] [5]

Profylakticky se ozařují prsní žlázy jako prevence proti bolestivé gynekomastii vzniklé po hormonální léčbě. [4] [5]

Hormonoterapie

Vzhledem k tomu, že 80% karcinomů prostaty se nachází ve fázi hormonální dependence, má hormonální léčba své nezastupitelné místo. Úkolem hormonoterapie je zabránit růstu nádorových buněk závislých na androgenech tím, že jim znemožní jejich působení. Bohužel karcinom prostaty nesestává pouze z hormonodependentních buněk a časem dochází k proliferaci hormon rezistentních buněk, proto není odpověď na hormonoterapii trvalá. Máme dva způsoby jak dosáhnout odříznutí androgendependentních buněk od androgenů. Prvním je suprese tvorby androgenů a druhým je blokáda androgenních receptorů přímo v cílové tkáni- v prostatě. [3] [7]

Ablace androgenů dosáhneme buď bilaterální orchiektomií nebo LH-RH analogy. Bilaterální orchiektomie je chirurgická kastrace a je používána převážně u starších pacientů v pokročilých stádiích onemocnění. Tento způsob léčby je stále považován za standardní metodu, jelikož velkou výhodou je rychlá odpověď léčby, která je důležitá převážně u pacientů s generalizovaným onemocněním. Již během 24 hodin dochází ke snížení hladiny androgenů na kastrální úroveň a současně s ní dochází i k ústupu obtíží a bolestí. Dalšími výhodami je nízká cena a složitost výkonu, který lze provést i ambulantně pouze s lokální anestézií. Bohužel stejně jako je trvalá nízká hladina androgenů, jsou trvalé i nežádoucí účinky. Mezi hlavní vedlejší

účinky patří osteoporóza, návaly horka, sexuální dysfunkce a ztráta libida, změny tělesného vzhledu a gynekomastie. Vedlejší účinky léčby LH-RH analogy jsou při dlouhodobém užívání stejné jako po orchiektomii. Užívání LH-RH analog je tzv. reverzibilní medikamentózní kastrace. Mechanismus účinku spočívá v hyperstimulaci hypofýzy vedoucí k zvýšenému výdeji luteinizačního hormonu LH a zvýšení hladiny testosteronu a následného poklesu testosteronu na kastrální hodnoty způsobené zpětnou vazbou LH-RH receptorů. Zvýšenou hladinu testosteronu v prvních týdnech blokuje podáním antiandrogenů. Kastrální hladiny androgenů dosáhne terapie LH-RH analogy asi za 1 měsíc. [3] [4] [7] [8]

Pokud chceme zabránit vazbě testosteronu na androgenní receptory prostaty, použijeme antiandrogeny. Jejich mechanismem účinku je kompetitivní inhibice. Androgeny dělíme na nesteroidní a steroidní, které navíc snižují hladinu testosteronu. Vedlejší účinky, které se projevují u kastrací, se u léčby steroidními antiandrogeny vyskytují v menší míře. Hlavními vedlejšími účinky steroidních antiandrogenů je hepatotoxicita, žilní trombózy a zvýšená retence tekutin. U nesteroidních antiandrogenů se vyskytuje gynekomastie a bolestivost prsních žláz, dále průjmy a hepatotoxicita. Je zde ovšem zaznamenán menší nežádoucí vliv na sexuální aktivitu. [3] [4] [7]

V hormonální léčbě využíváme několik zásadních metod terapie. První z nich je monoterapie, u které využíváme pouze jeden typ hormonoterapie (např. pouze LH-RH analog). Pokud se léčba kombinuje (např. LH-RH analog + antiandrogen), jde o maximální androgenní blokádu. Jak jsem se již zmínila, je účinnost hormonální terapie časově omezená, proto je důležité zvážit načasování terapie. Podle tohoto faktoru můžeme rozdělit metody terapie na časnou a odloženou. U odložené terapie se s nasazením léčby čeká, dokud se nádor neprojeví a nezačne působit obtíže. Posledním faktorem je, zda je léčba podávána kontinuálně nebo přerušovaně. Přerušovaná neboli intermitentní androgenní suprese by měla oddálit hormonálně independentní fázi a progresy onemocnění. Další výhodou je lepší kvalita života zapříčiněná obdobími bez léčby a tedy bez projevů vedlejších účinků. Což je jednoznačný přínos tohoto druhu léčby pro nemocného. [3] [4] [7]

Chemoterapie

U hormon independentního onemocnění je možno využít k paliativní léčbě systémovou terapii docetaxelem. Tato léčba prodlužuje život nemocnému o několik měsíců. Při metastatickém postižení skeletu je indikováno podávání bifosfonátů. [4] [8]

Metodika

Technické vybavení

Základem praktické části méj bakalářské práce je modelování v programu BioGray. Program BioGray vychází z lineárně kvadratického modelu a poněkud složitějšího konceptu TCP/NTCP. Lineárně kvadratický model (LQ model) je základním radiobiologickým modelem. LQ model je také nejčastěji používaným modelem v klinické praxi a je využíván při porovnávání různých frakcionačních režimů. Tento model je matematickým vyjádřením reakce zdravé nebo nádorové tkáně na aplikovanou dávku a umožňuje rozlišit akutní a pozdní toxicitu radioterapie. LQ model můžeme popsat následující základní rovnicí:

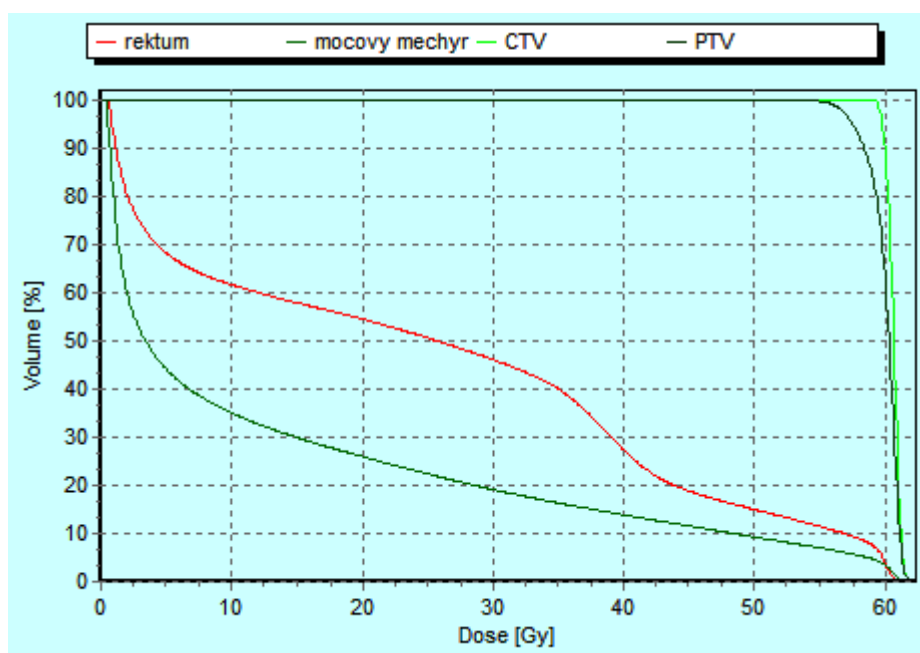
$$E = \alpha nd + \beta nd^2,$$

kde E je celkový účinek radioterapie, n je počet frakcí, d je jednotlivá dávka, α je lineární koeficient a β kvadratický koeficient. α a β jsou koeficienty senzitivity tkání k ionizujícímu záření a pro plánování radioterapie je důležitý hlavně jejich poměr α/β . Tento poměr stanovuje, zda jsou tkáně časně reagující nebo pozdně reagující. Mezi časně reagující tkáně patří rychle proliferující tkáně jako jsou sliznice, kůže, krvetvorný systém a většina nádorů. U těchto tkání je vysoký poměr α/β (≈ 10) a jejich postižení má za následek akutní nežádoucí účinky. Při radioterapii má na tyto tkáně změna jednotlivé dávky pouze malý vliv. Naopak pozdně reagující tkáně jsou velice závislé na velikosti dávky na frakci. Mají nízký poměr α/β a patří mezi ně převážně pojivové a podpurné tkáně. Postižení těchto tkání při radioterapii způsobuje pozdní nežádoucí účinky. [5] [10] [11]

Podle nejnovějších dostupných studií je u karcinomu prostaty na rozdíl od většiny nádorů poměr α/β roven 1,5. Z tohoto poznatku vychází metoda, při které je u radioterapie karcinomu prostaty s výhodou využita akceleroaná hypofrakcionace. Jelikož víme, že u tkání s nízkým poměrem α/β je velký vliv velikosti jednotlivé frakce, a zároveň předpokládáme, že tento poměr je u karcinomu velice nízký, můžeme říci, že zvyšováním jednotlivé dávky bychom měli zvyšovat i lokální kontrolu nádoru. Jelikož poměr α/β je dokonce u karcinomu nižší než u kritických orgánů, dochází kromě zvyšování lokální kontroly také ke snížení pravděpodobnosti pozdních vedlejších účinků. Naproti tomu ovšem rostou akutní nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu je vhodné vkládat 1 až 2 volné dny v týdnu, ve kterých dochází díky repopulaci k obnově zdravých tkání. [19] [20] [21]

Koncept TCP/NTCP je relativně nový a vzhledem k jeho složitosti se využívá především ve výzkumu. Program BioGray nabízí jeho využití i v praxi. TCP pracuje s Poissonovým rozdělením pravděpodobnosti a v případě radioterapie jde o pravděpodobnost usmrcení klonogenní nádorové buňky během ozařování. V praxi se jedná o matematickou analýzu DVH. Stejným způsobem pracuje i NTCP. Ale s tím rozdílem, že se jedná o vliv radioterapie na klonogenní buňky zdravých tkání. Vzhledem k tomu, že výslednými hodnotami z BioGraye jsou TCP a NTCP, je patrné, že vstupními daty jsou DVH z plánovacího systému. [5] [10]

DVH, neboli dávkově-objemový histogram, je znázornění dávky, kterou dostane určitý objem plánovacího cílového objemu nebo kritického orgánu. V DVH bývá dávka vyjádřena v Gy, objem v procentech. Konkrétní případ DVH můžete vidět na Obrázku 9. Je to DVH pacienta s karcinomem prostaty. Jsou v něm zakresleny křivky klinického cílového objemu (CTV), plánovacího cílového objemu (PTV) a kritických orgánů - močového měchýře a rekta. [9]



Obrázek 9 DVH

Materiál

Jako materiál bakalářské práce sloužil soubor pacientů Masarykova onkologického ústavu léčených pro karcinom prostaty na Klinice radiační onkologie pomocí radioterapie. Celkem bylo do studie zařazeno 355 pacientů, z toho 110 podstoupilo techniku IMRT, 223 techniku RapidArc a 22 techniku 3D-CRT. Na poslední oddíl se zaměřuje moje bakalářská práce, ostatní dva jsou zpracovány v jiných pracích.

Část pacientů z celkového souboru podstoupila radioterapii formou normofrakcionace, přesněji řečeno 254 pacientů, a druhá část, 101 pacientů, byla ozařována v režimu akcelerované hypofrakcionace. Průměrný věk pacientů v celém souboru byl 70 let. Průměrný věk v souboru pacientů ozařovaných pomocí akcelerované hypofrakcionace byl průměrně o 7 let vyšší (75 let) než v souboru pacientů, kteří podstoupili normofrakcionaci (68 let). Jak bylo zmíněno v teoretické části, je často spolu s radioterapií podávána i hormonální léčba. Ve zkoumaném vzorku byla hormonoterapie užívána u 59 % pacientů. Z následující Tabulky 5 je patrné, že většina pacientů (91%), kteří podstoupili radioterapii, má nízké nebo střední riziko a pouze 9% pacientů má vysoké riziko. Jelikož se ve vzorku nacházejí jak pacienti s normofrakcionací, tak i s akcelerovanou hypofrakcionací, můžeme frakcionační schémata rozdělit do dvou pomyslných skupin. První skupinou jsou dávky 20x3 Gy, 21x3 Gy a 22x3 Gy pro akcelerovanou hypofrakcionaci a druhou skupinou jsou standardní dávky 37x2 Gy, 38x2 Gy, 39x2 Gy a 40x2 Gy. Výjimečně se vyskytovala schémata, která nejsou do tabulky zařazena.

Tabulka 5 Údaje o souboru pacientů

	Radioterapie		3D-CRT	
	n	%	n	%
Počet pacientů	355	100	22	100
Průměrný věk	70		75	
Hormonoterapie	210	59	12	54
Nízké riziko	104	30	17	77
Střední riziko	217	61	3	14
Vysoké riziko	31	9	2	9
20x3 Gy	38	11	17	77
21x3 Gy	46	13	4	18
22x3 Gy	13	4	0	0
37x2 Gy	36	10	0	0
38x2 Gy	17	5	0	0
39x2 Gy	79	22	0	0
40x2 Gy	112	32	0	0

Pokud se zaměříme na vzorek zkoumaný v této bakalářské práci s celkovým počtem 22 pacientů, zjistíme, že průměrný věk pacientů na konci radioterapie je 75 let a hormonoterapii podstoupilo 54 % pacientů. Zastoupení rizikových skupin se mírně odlišovalo od celku, jelikož pacientů s nízkým rizikem bylo 77%, se středním rizikem 14% a s vysokým rizikem také 9%. Vzhledem

k tomu, že tento soubor pacientů byl ozařován v režimu akcelerované hypofrakcionace, vyskytují se pouze frakcionační režimy 20x3 Gy, 21x3 Gy a 22x3 Gy. Většina těchto pacientů byla ozařována v průběhu roku 2013 a menší část již v roce 2012. Z toho důvodu je průměrná doba follow up 12 měsíců a maximální hodnota je 30 měsíců.

Všichni tito pacienti podstupovali každý týden během radioterapie lékařskou kontrolu zaměřenou na hodnocení toxicity radioterapie. Po dokončení radioterapie byly kontroly prováděny v 1., 4. a 7. měsíci a nadále v intervalu 6-12 měsíců. Akutní i chronická toxicita byla u všech pacientů hodnocena podle škály RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer). S nežádoucími účinky se při radioterapii karcinomu prostaty setkáváme u gastrointestinálního traktu (GIT) a genitourinárního traktu (GEU). Jako akutní nežádoucí účinky označujeme potíže vyskytující se při první a druhé kontrole po ukončení radioterapie. Pokud se potíže vyskytnou až od třetí kontroly, považujeme je za chronické vedlejší účinky. Výskyt nežádoucích účinků u celého souboru i u pacientů léčených pomocí 3D-CRT je zaznamenán v Tabulkách 6 a 7. Pro moji studii jsou jako vedlejší nežádoucí účinky považovány až potíže od stupně G2. [22]

Tabulka 6 Skutečná toxicita (celý soubor)

	Akutní toxicita				Chronická toxicita			
	GEU		GIT		GEU		GIT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	123	35	233	66	263	74	308	87
G1	157	44	103	29	68	19	33	9
G2	67	19	19	5	17	5	12	3
G3	8	2	0	0	7	2	2	1
G2+G3	75	21	19	5	24	7	14	4

Tabulka 7 Skutečná toxicita (3D-CRT)

	Akutní toxicita				Chronická toxicita			
	GEU		GIT		GEU		GIT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	9	41	12	54	17	77	19	85
G1	5	23	9	41	5	23	1	5
G2	8	36	1	5	0	0	1	5
G3	0	0	0	0	0	0	1	5
G2+G3	8	36	1	5	0	0	2	10

Postup

Nejprve bylo zapotřebí získat DVH všech pacientů ze vzorku z plánovacího systému. Dalším krokem bylo vytvořit v programu BioGray nové schéma pro konkrétního pacienta s jeho identifikací a zadáním základních důležitých informací o ozařování. Mezi tyto informace patří volba zevní radioterapie jako modality léčby, počet frakcí, dávka v jedné frakci a datum začátku terapie. Dále je třeba zvolit, které dny v týdnu bude radioterapie probíhat např. od pondělí do pátku nebo naopak pouze jeden den v týdnu, nebo jako u akcelerované hypofrakcionace vynechávat třeba středy. Na Obrázku 10 se můžete seznámit jednak se zadáváním těchto hodnot, jednak s uživatelským rozhraním programu BioGray.

The screenshot displays the BioGray software interface, divided into two main sections: 'Identification' and 'Biology'.

Identification Section:

- Calendar:** A calendar for April 2015 is shown, with days of the week (Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne) and dates (1-30). A bar chart below the calendar shows the number of fractions per day.
- Course name:** A text field containing ':EXT 40fr/2,0Gy/#1 [80,0]'. A 'Hide course' checkbox is present.
- RT Modality:** A dropdown menu set to 'EXT'.
- Course start:** A date field set to '16.3.2015'.
- Fractions:** A numeric field set to '40'.
- Gy/Fr:** A numeric field set to '2,00'.
- LDR /PDR:** A section with 'Pulses' (1) and '[Gy/Hr]' (0,00).
- Hyperfractionation:** A section with 'Sessions/fr' (1).
- Week regime:** A section with buttons for 'Mo-Fr', 'O A D', and 'Clear', and a 'Week regime' field set to '12345'.
- Buttons:** 'Save calendar', 'Reset', 'Update', 'New', and 'Delete'.

Biology Section:

- Templates Table:**

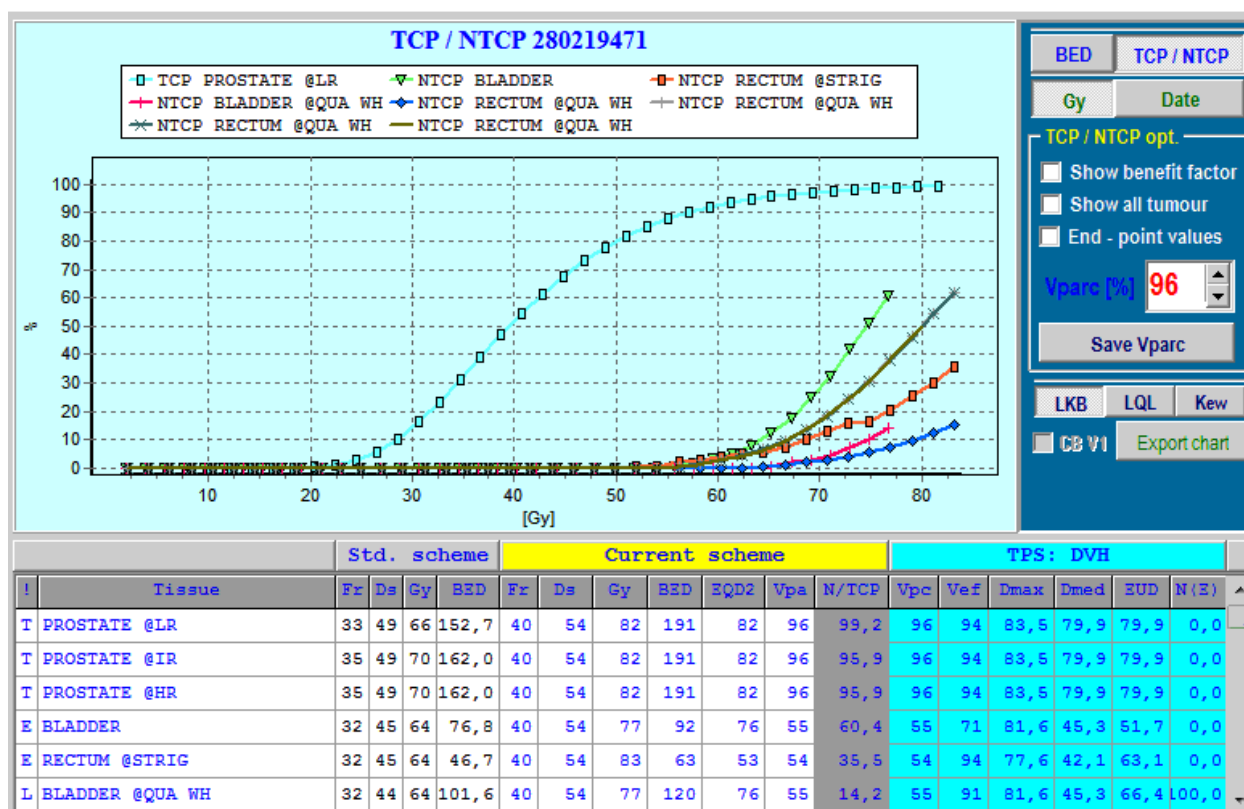
Title	Site
aco-30.9.2012	LUNG
bakalarka	GENITO-URINARY
belo-8.11.2012	CNS
ben-21.6.2012	BREAST
ben-25.4.2012	CNS

- Course name:** A text field containing ':EXT 28fr/2,0Gy/#1 [50,'.
- Buttons:** 'Adopt this course'.

Obrázek 10 Uživatelské rozhraní

V záložce Biology, kterou také vidíte na Obrázku 10, jsem mohla zvolit modely pro různé tkáně a podle různých studií. Zvolila jsem dva modely modelující akutní toxicitu a pět modelů modelujících chronickou toxicitu. Mnou zvolené modely pro výpočet chronické toxicity vycházejí z projektu QUANTEC, zařazeny jsou 4 různé modely pro rektum a jeden model pro močový měchýř. Model pro akutní toxicitu rekta vychází z dat matematického modelu italské skupiny. Model pro akutní toxicitu močového měchýře je odvozen z modelu pro rektum. Poté už pouze stačilo přiřadit DVH patřící odpovídajícímu pacientovi. Výsledným reportem je sumační tabulka znázorňující vstupní data a výsledné hodnoty TCP/NTCP a graf znázorňující nárůst

pravděpodobnosti vedlejších účinků nebo lokální kontroly se stoupající dávkou. Výsledný report je znázorněn na Obrázku 11. [20] [23]



Obrázek 11 Výsledný report

Hodnoty NTCP byly zpracovány pomocí statistických metod. Jako vhodné statistické metody jsem zvolila průměr a medián. Pro výpočet statistických údajů bylo využito programu MS Excel.

Výsledky

Výsledky práce jsou shrnuty v Tabulkách 8 a 9. V tabulkách jsou znázorněny průměry, mediány a směrodatné odchylky hodnot NTCP získaných v programu BioGray pomocí modelů pro výpočet pravděpodobnosti toxicity. Dále tabulky nabízí srovnání průměrů a mediánů se skutečnými hodnotami toxicity.

Tabulka 8 znázorňuje výsledky pro soubor pacientů ozařovaných pomocí 3D-CRT. Model pro akutní toxicitu močového měchýře (Bladder Early) vykazuje velký rozdíl mezi průměrem a mediánem. Při porovnání průměru a mediánu se skutečnou hodnotou toxicity se obě hodnoty od skutečnosti značně odlišují. Ve skutečnosti je výskyt vedlejších nežádoucích účinků podstatně vyšší než vypočtené hodnoty. U ostatních modelů se průměr a medián neliší o více jak 2%. Model pro akutní toxicitu rektu (Rectum Early) má vypočtené výsledky podstatně nadsazené oproti skutečnosti. U modelu pro chronickou toxicitu močového měchýře (Bladder Late) jsou výsledky také poněkud vyšší než reálná toxicita, ale ne tak výrazně jako u předchozího modelu. Ze všech čtyř modelů pro chronickou toxicitu rektu (Rectum L) vychází nejmenší rozdíl při porovnání se skutečností u posledního modelu. U tohoto modelu (Rectum L20 133) se skutečnost odlišuje od průměru i mediánu pouze o 1%.

Tabulka 8 Výsledky pro 3D-CRT

	Bladder Early	Rectum Early	Bladder Late	Rectum L20 143	Rectum L30	Rectum L20 128	Rectum L20 133
průměr	16%	18%	8%	4%	20%	19%	11%
medián	7%	19%	6%	3%	20%	20%	11%
sd	22%	5%	7%	4%	9%	9%	6%
skutečnost	36%	5%	0%	10%	10%	10%	10%
průměr -skutečnost	-20%	13%	8%	-6%	10%	9%	1%
medián -skutečnost	-29%	14%	6%	-7%	10%	10%	1%

Díky koordinaci s autorkami ostatních dvou prací mám možnost zhodnotit i výsledky celého souboru pacientů. Tyto výsledky jsou v Tabulce 9. U modelu pro akutní toxicitu močového měchýře je opět velký rozdíl mezi průměrem a mediánem. V tomto případě se ovšem průměr značně přibližuje skutečnosti. U modelu pro akutní toxicitu rektu se průměr a medián shodují, ale jsou podstatně vyšší než skutečné hodnoty toxicity. U modelu pro pozdní toxicitu močového

měchýře se průměr a medián liší o 4%. Z toho důvodu je hodnota mediánu blíže skutečnosti než hodnota průměru. Přesto je navýšení mediánu oproti skutečnosti 100%. V tomto souboru vychází z modelů pro pozdní toxicitu rekta nejlépe první model (Rectum L20 143). U tohoto modelu se průměr i medián liší od skutečnosti pouze minimálně. Ostatní modely pro pozdní toxicitu rekta mají vypočtené hodnoty výrazně nadsazené oproti skutečnosti.

Tabulka 9 Výsledky pro celý soubor

	Bladder Early	Rectum Early	Bladder Late	Rectum L20 143	Rectum L30	Rectum L20 128	Rectum L20 133
průměr	24%	22%	18%	7%	39%	39%	26%
medián	6%	22%	14%	5%	39%	39%	25%
sd	31%	8%	14%	4%	14%	14%	12%
skutečnost	21%	5%	7%	4%	4%	4%	4%
průměr -skutečnost	3%	17%	11%	3%	35%	35%	22%
medián -skutečnost	-14%	17%	7%	1%	35%	35%	21%

Při srovnání výsledků subpopulace s výsledky celého souboru je patrné, že celkově nedochází k žádné výrazné shodě. Při porovnání konkrétních modelů jsou si nejvíce podobné hodnoty u modelu pro akutní toxicitu rekta. U prvního modelu pro pozdní toxicitu rekta se vypočtené hodnoty podobají. Ovšem srovnání se skutečností se značně liší. Také model pro akutní toxicitu močového měchýře vykazuje u modelovaných hodnot alespoň řádovou podobnost. Ostatní modely se ve vypočtených i skutečných hodnotách výrazně liší.

Diskuze

Cílem práce bylo ověřit, zda hodnoty NTCP namodelované v programu BioGray odpovídají reálným hodnotám toxicity. V původním souboru mělo být hodnoceno 55 pacientů. Vzhledem k nekompatibilitě DVH některých pacientů s programem BioGray bylo nutné tyto pacienty ze souboru vyřadit. Z tohoto důvodu byla hodnocena data ze souboru 22 pacientů. Protože modely pro pozdní toxicitu vycházejí z dat získaných ze studie QUANTEC, dalo se předpokládat, že budou odpovídat skutečnosti. Výsledky však ukazují, že skutečnosti se podobá pouze jeden z modelů pro pozdní toxicitu rekta. Ovšem u chronických vedlejších účinků můžeme vzhledem k relativně krátké době sledování předpokládat, že v následujících letech se jejich skutečný počet zvýší. Výsledky z modelu pro akutní toxicitu rekta založeného na datech z italské studie se skutečným hodnotám nepodobají. Výsledky z odvozeného modelu pro akutní toxicitu močového měchýře vykazují asymetrické rozdělení. Ovšem průměr ani medián se reálným hodnotám nepřibližují.

Jelikož se jedná o první studii zaměřenou na modely v programu BioGray, nemám možnost srovnat své výsledky s jinými pracemi. Výsledky této práce mohou být dále zpracovány a použity pro úpravu modelů v programu BioGray. Na tuto pilotní studii je možné, vzhledem k omezenému počtu pacientů, navázat studií s větším souborem pacientů.

Závěr

Cílem práce bylo ověřit, zda modely akutní a pozdní toxicity pro močový měchýř a rektum jsou vhodné nástroje pro plánování radioterapie. Jelikož z výsledků je patrné, že modely nejsou 100% spolehlivé, není možné je doporučit jako hlavní faktor hodnocení toxicity při plánování radioterapie. Na tuto studii by bylo vhodné navázat prací zabývající se úpravou modelů v programu BioGray.

Literatura

- [1] DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Miroslav KUBÁSEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUDEK a Rostislav VYZULA. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Verze 7.0. Masarykova univerzita, 2005, 2007 [cit. 2015-04-08]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- [2] FERLAY, J., I. SOERJOMATARAM, M. ERVIK, R. DIKSHIT, S. ESER, C. MATHERS, M. REBELO, D. M. PARKIN, D. FORMAN a F. BRAY. *GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11*. [online]. verze 1.0 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cit. 2015-04-08]. Dostupné z: <http://globocan.iarc.fr>
- [3] DUŠEK, Pavel. *Farmakologická léčba karcinomu prostaty: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2010, 156, [4] s. Farmakoterapie pro praxi, sv. 43. ISBN 978-807-3452-155.
- [4] ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010, xxi, 417 s. ISBN 9788072626489.
- [5] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, c2007, xviii s., 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [6] MAČÁK, Jiří a Jana MAČÁKOVÁ. *Patologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 347 s., 24 s. barev. příl. ISBN 80-247-0785-3.
- [7] HERÁČEK Jiří, URBAN Michael a kol. *Urologie pro studenty* [online], [cit. 08. 04. 2015]. Androgeos, [2015]. Dostupný z WWW: <http://www.urologieprostudenty.cz>. Verze 2.0 [2015], ISBN 978-80-254-1859-8.
- [8] HEIDENREICH, A., AUS, G., BOLLA, M., et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Urol List*, 2006, 4(4), p. 89-150. Dostupné z http://www.prolekare.cz/pdf?ida=ul_06_04_15.pdf
- [9] HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-802-1060-616.

- [10] FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobíáš, 2008, 105 s. ISBN 978-807-3111-038.
- [11] FREITINGER SKALICKÁ, Zuzana, Jiří HALAŠKA, Renata HAVRÁNKOVÁ, Jiří KUBEŠ, Leoš NAVRÁTIL, Václav NAVRÁTIL, Josef SABOL, Ladislav SIROVÝ a Friedo ZOLZER. *Radiobiologie* [online]. [cit. 2015-04-10]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/>
- [12] ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 4. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-3.
- [13] GRIM, Miloš a Rastislav DRUGA. *Základy anatomie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, 163 s., il. ISBN 8072623028.
- [14] ELIŠKOVÁ, Miloslava a Ondřej NAŇKA. *Přehled anatomie*. Vyd. 1. Praha: Karolinum, 2006, 309 s. ISBN 9788024612164.
- [15] ČIHÁK, Radomír a Miloš GRIM. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002, 470 s. ISBN 80-247-0143-x.
- [16] SINEL'NIKOV, Rafail Davidovič. *Atlas anatomie člověka*. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Avicenum, 1965, 488 s.
- [17] BELEJ, Kamil. Screening karcinomu prostaty. *Onkologie* [online]. 2009, 3(6), s. 351-356 [cit. 2015-04-10]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/06/07.pdf>
- [18] KOLOMBO, Ivan, Martina PORŠOVÁ, Iva ZEMANOVÁ, Miloš HORECKÝ, Petra ANTONOVÁ, Tomáš VLÁSEK, Jaroslav PORŠ, Jiří PONĚŠICKÝ a Milan BARTŮNĚK. Prostatický specifický antigen (PSA) - situace v roce 2007. *Onkologie* [online]. 2008, 2(1), s. 39-43 [cit. 2015-04-10]. Dostupné: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/01/08.pdf>
- [19] FOWLER JF, NAHUM AE, ORTON CG. The best radiotherapy for the treatment of prostate cancer involves hypofractionation. *Medical Physics*. Sep 2006;33(9):3081-3084.
- [20] STRIGARI L, ARCANGELI G, ARCANGELI S, BENASSI M. Mathematical model evaluating incidence of acute rectal toxicity during conventional or hypofractionated radiotherapy courses for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Apr 2009;73(5):1454-1460.

- [21] BRENNER DJ, MARTINEZ AA, EDMUNSON GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:6 –13.
- [22] COX JD, STETZ J, PAJAK TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341– 6
- [23] BENTYEN, S., et al., Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010, Vol 76, No. 3, Supplement , s. S3-S9
- [24] Benign Prostatic Hyperplasia cz.jpg. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Wikimedia Commons [online]. 2008 [cit. 2015-04-12]. Dostupné z http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benign_Prostatic_Hyperplasia_nci-vol-7137-300.jpg
- [25] Digital rectal exam nci-vol-7136-300.jpg. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Wikimedia Commons [online]. 2008 [cit. 2015-04-12]. Dostupné z: http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Digital_rectal_exam_nci-vol-7136-300.jpg
- [26] Prostata. Medicina Srbija [online]. 2014 [cit. 2015-04-12]. Dostupné z: http://medicinasrbija.blogspot.cz/2014_04_01_archive.html