

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Možnosti IGRT v léčbě karcinomu prostaty

Lukáš Maštera

Bakalářská práce

2015

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lukáš Maštera**  
Osobní číslo: **Z12127**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Název tématu: **Možnosti IGRT v léčbě karcinomu prostaty**  
Zadávací katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

NAŇKA, O., ELIŠKOVÁ, M., ELIŠKA, O. Přehled anatomie. 2. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.

ŠLAMPA, P., PETERA, J. at al. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

ODRÁŽKA, K., DOLEŽEL, M., VAŇÁSEK, J. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Česká urologie, 2010, 14(2), str. 81 - 91, dostupné z: <http://www.czechurol.cz/detail.php?stat=382>

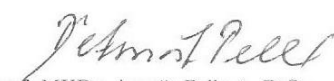
VAŇÁSEK, J., ORÁŽKA, K., DOLEŽEL, M., KOLÁŘOVÁ, I., Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. Klinická onkologie, 2011, 24(5), str. 361 - 366. ISSN: 1802-5307.

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

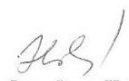
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012

Termín odevzdání bakalářské práce: 7. května 2015

  
prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.  
děkan

L.S.

  
Ing. Jana Holá, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 20. února 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4. 5. 2015

Lukáš Maštera

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěl bych poděkovat zejména MUDr. Milanu Vošmikovi, Ph.D. za odborné vedení, řadu předmětných připomínek a cenných komentářů, za trpělivost a toleranci, s kterou usměrňoval a vedl moji práci. Dále bych rád poděkoval zaměstnancům Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové za odborné rady a informace, které vedly k vypracování praktické části práce.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je zaměřena na možnosti obrazem řízené radioterapie během léčby karcinomu prostaty. Práce je rozdělena na část teoretickou a část praktickou. Teoretická část se zabývá charakteristikou karcinomu prostaty, jeho léčbou pomocí záření a metodami souvisejícími s obrazem řízenou radioterapií. Praktická část popisuje použití těchto metod obrazem řízené radioterapie u individuálních pacientů.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Obrazem řízená radioterapie, karcinom prostaty, zlatá zrna, léčba karcinomu, prostata

## **TITLE**

Options of IGRT in the treatment of prostate cancer

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis is focused on options of image-guided radiotherapy during treatment of prostate cancer. The paper is divided into a theoretical part and a practical part. The theoretical part is interested in characteristic of prostate cancer, its treatment using a radiation and methods of image-guided radiotherapy. The practical part describes the use of these image-guided radiotherapy methods in individual patients.

## **KEYWORDS**

Image-guided radiotherapy, prostate cancer, golden seeds, carcinoma treatment, prostate

# OBSAH

ÚVOD.....	12
CÍLE .....	14
TEORETICKÁ ČÁST.....	15
1. KARCINOM PROSTATY.....	15
1.1 Anatomie prostaty .....	16
1.1.1 Stavba .....	17
1.1.2 Funkce .....	17
1.2 Etiologie karcinomu prostaty .....	18
1.3 PSA – Prostatický specifický antigen .....	19
1.4 Diagnostické metody při karcinomu prostaty, staging.....	20
2. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY.....	22
2.1 Způsob léčby karcinomu prostaty .....	22
2.2 Toxicita a nežádoucí účinky záření.....	24
2.3 Radiobiologické vlastnosti karcinomu prostaty .....	26
3. METODY RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY.....	28
3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT).....	29
3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT).....	30
3.3 Obrazem řízená radioterapie (IGRT) .....	32
3.3.1 Vývoj IGRT .....	33
3.4 Typy provedení IGRT .....	34
3.4.1 EPID .....	34
3.4.2. Kilovoltážní ortogonální snímky .....	35
3.4.2.1 Zavedení zlatých zrn a jejich význam.....	35
3.4.2.2 Komplikace .....	36
3.4.2.3 Kontraindikace .....	37
3.4.3 kV CBCT .....	37
3.5 Hodnocení přesnosti nastavení IGRT .....	37
3.5.1 On-line a off-line hodnocení.....	37
3.5.1 Off-line adaptivní radioterapie .....	38

PRAKTICKÁ ČÁST .....	39
1. Pacient ozařován pomocí techniky kV snímků.....	39
2. Pacient ozařován pomocí techniky kV CBCT .....	41
3. Přesnost nastavení pozice pacientů.....	43
4. Časová náročnost a přídatné dávky záření u obou metod .....	47
DISKUZE .....	48
Závěr.....	51



## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

### Obrázky

Obrázek 1: Srovnání incidence v ČR s ostatním zeměmi světa z roku 2008.....	15
Obrázek 2: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR.....	16
Obrázek 3: Znárodnění cílových objemů v RT .....	28
Obrázek 4 Rozložení dávky za pomoci 3D-CRT.....	30
Obrázek 5 Rozložení dávky za pomoci IMRT.....	32
Obrázek 6 Lineární urychlovač vybavený pro provedení IGRT .....	33
Obrázek 7 Rozložení zrn v prostatě na kontrolních kV snímcích.....	40
Obrázek 8 Fixační podložka dolních končetin.....	40
Obrázek 9 CBCT snímky provedené u pacienta s karcinomem prostaty .....	42

### Tabulky

Tabulka 1: Stratifikace rizika lokalizovaného karcinomu dle kombinovaných kritérií.....	21
Tabulka 2: Projevy změn dle stupně postižení GI a GU .....	26
Tabulka 3 Odchyly pozice u pacienta s použitou metodou kV snímků během 38 frakcí (odchyly před první frakcí nehodnocena, využita jako simulace) .....	43
Tabulka 4 Odchyly pozice u pacienta s použitou metodou kV CBCT během 39 frakcí ...	44
Tabulka 5 Výskyt odchylek v daných intervalech při použití kV snímků.....	45
Tabulka 6 Výskyt odchylek v daných intervalech při použití kV CBCT .....	45

## **SEZNAM ZKRATEK**

CT – počítačová tomografie (computed tomography)

RT – radioterapie

3D- CRT – trojrozměrná konformní radioterapie (Three dimensional conformalradiation)

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity–modulated radiation therapy)

IGRT – radioterapie řízená obrazem (Image-guided radiation therapy)

CBCT – CT kuželovým svazkem (cone-beam CT)

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

PSA – prostatický specifický antigen

CaP – karcinom prostaty

RTG – rentgen, rentgenový

DRE – vyšetření per rektum

TRUS – transrektální ultrasonografie

IVU – intravenózní vylučovací urografie

MR – magnetická rezonance

RAPE – radikální prostatektomie

BRT – brachyterapie

LHRH – hormon uvolňující luteinizační hormon (LH-releasing hormone)

GTV – gross tumor volume

CTV – clinical target volume

PTV – planning target volume

GU – genitourinární

GI – gastrointestinální

Gy – Gray, jednotka absorbované dávky

IZ – ionizující záření

MLC – vícelamelový (listový) kolimátor (multileaf collimator)

DMLC – dynamický vícelamelový kolimátor ( dynamic multileaf collimator)

DVH – Dose-volume histogram

SIB – simultánní integrovaný boost

kV – kilovoltážní

MV – megavoltážní

EPID – portálový zobrazovací systém

UZ – ultrazvuk

AP, PA – předozadní, zadopřední (anterio – posterior, posterio - anterior)

SI – superior-inferior

RL – right-left

DDR – digitálně rekonstruovaný rentgenogram (digitally reconstructed radiograph)

Au – zlato

Vrt – vertikální

Lng – longitudinální

Lat – laterální

## ÚVOD

Zevní radioterapie je společně s chirurgickou léčbou (radikální prostatektomií) a intersticiální brachyterapií jedním ze základních způsobů léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Již v roce 1911 použil Pasteau k léčbě karcinomu prostaty intersticiální rádiu. Ve 20. a 30. letech 20. století byla zevní radioterapie karcinomu prostaty především paliativní metodou. Důvodem byla špatná průchodnost záření o nízké energii, neboť tehdy byly dostupné pouze ortovoltážní přístroje, a absence přesných dozimetrických metod. Největší dávky na povrchu kůže a rychlý úbytek záření s rostoucí hloubkou v tkáních znesnadňovaly léčbu tumorů uložených hluboko pod kůží, pro něž je právě typickým příkladem nádor prostaty. V letech čtyřicátých doložil Barringer kurativní potenciál radioterapie avšak v té době radioterapii zastínila hormonální léčba, o které referovali Huggins a Hodges v roce 1941.

Zájem o radioterapii začal stoupat v 50. - 70. letech minulého století, kdy zevní radioterapie zaujala své postavení v léčbě karcinomu prostaty. Významný podíl na tom měl technický pokrok spočívající v zavádění megavoltážních přístrojů (lineární urychlovač, kobaltový ozařovač) do klinické praxe, a to zejména díky Bagshaw a jeho kolegům ze Stanfordské univerzity. Megavoltážní ozařovače byly schopny dopravit vysokou dávku záření do místa nádoru při přijatelné expozici do okolních zdravých tkání. Kůže proto již nebyla limitujícím orgánem. Tak došlo ke změně, kdy se z radioterapie, z metody převážně paliativní, stala metoda kurativní s významným potenciálem, ke které vedl také pokrok v dozimetrickém měření a plánování léčby zářením.

Zevní radioterapie prodělala významný vývoj v posledních 30 letech. Zlepšily se výsledky léčby a objevily se nové ozařovací metody a to zejména díky zpřesnění plánování zevní radioterapie pomocí počítačové tomografie (CT).

Počítačová tomografie umožnila přesnou informaci o individuálním uložení jednotlivých orgánů v pánvi (prostata, močový měchýř, rektum atd.) vůči kostěným strukturám. Využití CT pro plánování umožnilo přejít od manuální kalkulace plánů k propracovaným metodám výpočtu dávky, které berou v úvahu elektronickou denzitu různých tkání. To nastartovalo rozvoj konformních technik radioterapie (trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT, radioterapie s modulovanou intenzitou IMRT). Další rozvoj v technologii zahájil etapu radioterapie řízené obrazem (IGRT), která ověřuje pozici pacienta před a/nebo během ozařování pacienta, během každé frakce radioterapie a je spojená s korekcí nepřesnosti nastavení, což zvyšuje spolehlivost a bezpečnost léčby. V praxi jsou využívány tři metody IGRT: nastavování na kostěné struktury pomocí dvou ortogonálních kilovoltážních snímků,

nastavování na kontrastní zrna, předem zavedené do prostaty, pomocí dvou ortogonálních kilovoltážních snímků a nastavení pomocí tzv. cone-beam CT, tedy počítačové tomografie kuželovým svazkem, kterou moderní lineární urychlovače disponují.

Pokročilé formy radioterapie umožňují lepší distribuci dávky na rozdíl od technik konvenčních a šetří tak významně okolní zdravé tkáně, v případě prostaty zejména rektum a močový měchýř. Zavedení moderních technologií umožnilo eskalovat dávky záření na oblast prostaty a tím zlepšit výsledky léčby a současně snížit toxicitu. Zevní radioterapie proto zaujala v posledních letech pevné místo v léčbě karcinomu prostaty po boku radikální prostatektomie jako kurativní léčebná metoda. [3, 4]

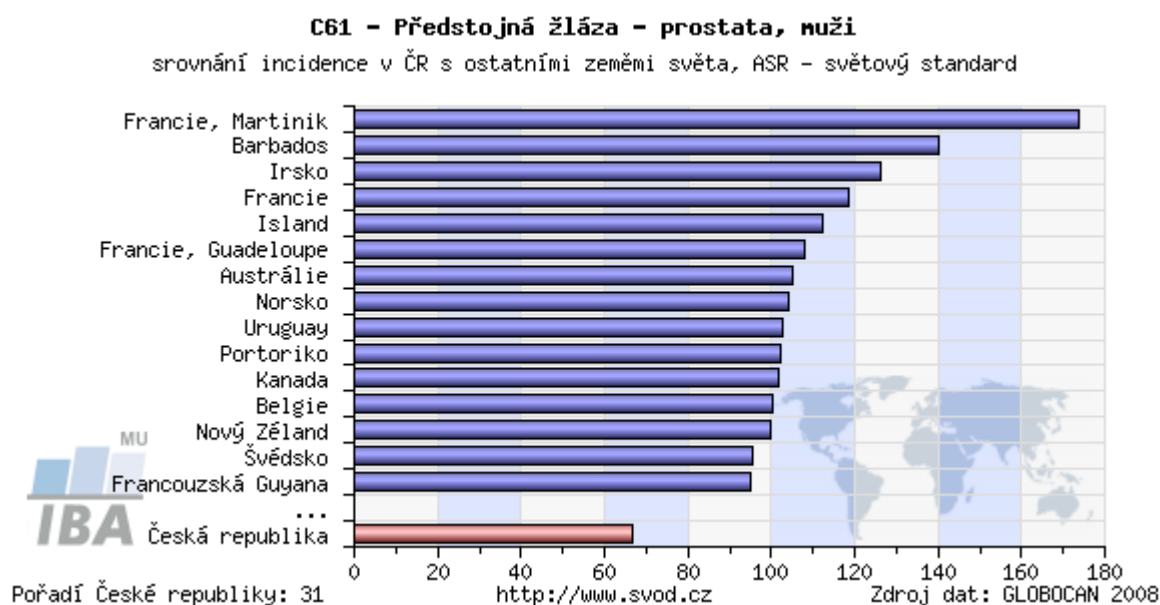
## **CÍLE**

Cílem práce je popsat postavení zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty, její praktické provádění se zaměřením na využívání radioterapie řízené obrazem. V praktické části budou porovnány metody IGRT u konkrétních pacientů s nádorem prostaty.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1. KARCINOM PROSTATY

Karcinom prostaty je maligní onemocnění s celosvětově rostoucím počtem nově diagnostikovaných případů a je nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů v rozvinutých zemích. Dle Národního onkologického registru je po karcinomu plic druhou nejčastější onkologickou příčinou smrti u mužů. V incidenci existují výrazné rasové i geografické rozdíly. U Černochoů v USA je riziko onemocnění o 70% větší než riziko onemocnění u bělochů. Naopak u Asiatů je riziko onemocnění 3x nižší než u bělochů. Nejvyšší výskyt karcinomu prostaty je pozorován tedy u Afroameričanů. V celosvětovém měřítku incidence karcinomu prostaty Česká republika je na 31. místě.

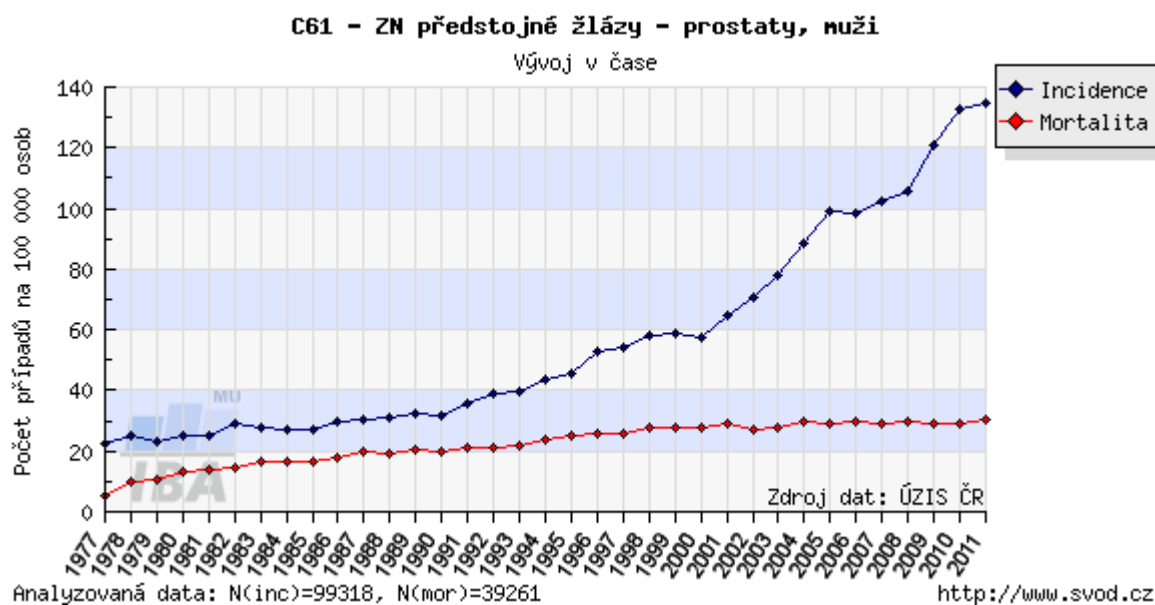


**Obrázek 1: Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa z roku 2008<sup>1</sup>**

V roce 2011 byl karcinom prostaty diagnostikován u 6965 mužů (incidence 135,03/100 000 mužů) a ve stejném roce zemřelo v důsledku tohoto onemocnění 1568 mužů (mortalita 30,4/100 000 mužů). Dle údajů ÚZIS se incidence karcinomu prostaty v ČR za posledních deset let více než zdvojnásobila, ovšem mortalita zůstala téměř stejná. V roce 2001 byl karcinom prostaty diagnostikován u 3214 mužů (incidence 64,69/100 000 mužů) a v důsledku tohoto onemocnění zemřelo 1429 mužů (mortalita 28,76/100 000 mužů). Index mortality/incidence poklesl za posledních 10 let z 0,44 na 0,23. Dle ÚZIS analýzy věkové struktury incidence karcinomu prostaty je v ČR medián věku v době diagnózy

<sup>1</sup> Institut biostatistiky a analýz, 2011, [online], [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/?sec=analzy>

v kohortě 70 - 74 let. Karcinom prostaty se považuje za onemocnění vyššího věku, avšak v posledních letech incidence roste i v nižších věkových skupinách (40-70 let).



**Obrázek 2: Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v ČR<sup>2</sup>**

Prudké zvýšení incidence karcinomu prostaty je v posledních 10 letech spojováno se zavedením testů na detekci prostatického specifického antigenu (PSA) do rutinní praxe. [16]

## 1.1 Anatomie prostaty

Předstojná žláza neboli prostata je přídatná pohlavní žláza muže. Je uložena okolo začátku močové trubice a těsně naléhá rozšířenou bází (basis prostatae) na spodní část močového měchýře a semenné vajíčky. Hrotem (apex prostatae) se opírá o svaly pánevního dna. Od baze ke hrotu prochází prostatou močová trubice, odkud poté pokračuje samostatně. Přední plocha prostaty směřuje ke stydké sponě, zadní plocha ke konečníku, od něhož je oddělena vazivovou ploténkou. Řitní otvor je od prostaty vzdálen zhruba 4 cm. Diskrétní vazivové přepážky dělí předstojnou žlázu na pravý a levý lalok. Mezi oběma laloky ve stáří vzniká a mohutní střední lalok z klínu tkáně a obemyká močovou trubici. Toto časté nezahoubné zvětšování prostaty (hypertrofie) má za následek postupné zužování močové trubice a vede k obtížnému a bolestivému močení. Příčinou je snížená schopnost prostaty odbourávat testosteron, a tak jeho nadbytek vyvolává růst prostaty – hypertrofii žlázy. U mužů nad 50 let se jedná o velmi časté onemocnění, ale může se vyskytovat i u mužů v mladším věku. [1, 5]

<sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, 2011, [online], [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/?sec=analyzy>



### 1.1.1 Stavba

Prostata je orgán srdčitého tvaru o velikosti 3x4x2 cm o hmotnosti 25-40 g. Je složena z 30-50 drobných tuboalveolárních žláz, které ústí do močové trubice. Tyto žlázy jsou schopny produkovat výživný alkalický sekret, který má schopnost neutralizovat kyselost poševní sliznice. Žlázy se nacházejí ve vazivu, jež je propleteno snopci hladké svaloviny (fibromaskulární stroma). Prostata je k okolním orgánům připevněna vazivovým pouzdrem, nacházejícím se na povrchu prostaty, pod nímž jsou uloženy mohutné prostatické žilní pleteně. Prostatické žlázy ústí do pars prostatica urethrae, tedy do části močové trubice procházející prostatou.

Prostata se člení do tří zón, podle rozdílné žlázové složky na periferní a centrální zónu, mezi nimiž je zóna třetí, přechodná. Periferní zóna je nejobjemnější, tvoří ji dlouhé a rozvětvené žlázy, které tvoří 70% objemu prostaty a produkují nejvíce sekretu. Tato zóna může být zdrojem maligních buněk, z kterých vzniká karcinom prostaty. Vnitřní neboli centrální zóna prostaty obsahuje žlázy podslizniční, které zaujímají oblast kolem ductus ejaculatorii a tvoří 25% objemu prostaty. Třetí zóna je přechodná a tvoří pouze 5% objemu prostaty. Nachází se okolo urethery, žlázy jsou periurethrálně ve sliznici močové trubice a vepředu před touto zónou se nachází nežlázová část prostaty, tvořena vazivem a periurethrálních žláz. [2, 5]

### 1.1.2 Funkce

Prostata produkuje v prostatických žlázkách sekret, který je tekutý, bezbarvý a tvoří 15-30% objemu tekutiny ejakulátu. Složení sekretu má vliv na pohyblivost spermií (energetický zdroj) a jejich životaschopnost. Jeho zásaditá reakce (pH=6,4) ochraňuje spermie před kyselým prostředím které je v pochvě. Sekret obsahuje také zinek (ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě), k. citronovou, prostaglandiny, polyaminy (spermin a spermidin), imunoglobuliny, kyselou fosfatasu a proteasy. Jelikož je prostata citlivá na hormony, testosteron se mění pomocí 5 -  $\alpha$  - reduktasy ve stromatu prostaty na účinnější dihydrosteron, který má vliv na žlázové buňky a stroma a udržuje prostatu v činnosti. [1]

## 1.2 Etiologie karcinomu prostaty

Na vzniku onemocnění karcinomem prostaty (CaP) se podílí řada rizikových faktorů. Riziko CaP stoupá s přibývajícím věkem, nejvíce nemocných je v rozmezí 70-80 let. Ze statistických dat vyplývá, že u 70 % mužů nad 90 let se objeví alespoň jedno ložisko CaP. Jedná se proto o běžné onemocnění mužů staršího věku, ale objevuje se i u mužů mladšího věku. Ve věku pod 45 let je uváděn 1 případu n 100 000 mužů.

Dalšími rizikovými faktory pro vznik CaP jsou vlivy genetické. Předpokládá se, že 9 % karcinomu prostaty vzniká na základě genetického předpokladu a vyšší riziko je pro přímé příbuzné prvního stupně s nemocným. Výskyt nemoci u jednoho postiženého v rodině zvyšuje riziko onemocnění u potomstva 3x, výskyt u dvou a více členů rodiny až 5x-11x. Navíc se dědičným vlivem onemocnění karcinomem prostaty posouvá do nižších věkových hladin.

Rizikový faktor také představují hormonální vlivy a to působením dihydroandrosteronu, který podněcuje produkci růstových faktorů s parakrinními a autokrinními vlivy. Na kancerogenezi nemá přímý vliv testosteron, ale může se podílet na manifestaci.

Předpokládá se, že má vliv i jídelníček. Příznivé jsou potraviny s antioxidačním účinkem, jako je např. zelenina, ovoce a vitamíny v nich obsažené. Důležitou prevencí je tedy zdravý životní styl, s tím souvisí vhodná úprava masa (především pak červeného), snížení příjmu živočišných tuků, každodenní pohyb, omezení konzumace alkoholu a nekuřáctví. Tato komplexní prevence předchází nejen CaP ale i jiným druhům rakoviny a řady dalších onemocnění.

Vliv na vznik onemocnění má i zmíněný rasový předpoklad, kdy největší sklon k onemocnění mají černoši v USA. Sexuální aktivita má vliv na vzniku tohoto onemocnění, ovšem pozitivní. Bylo dokázáno, že pravidelný pohlavní styk a masturbace snižují riziko vzniku CaP. Riziko představují i profesionální vlivy jako expozice radioaktivnímu záření, pesticidy a herbicidy a některé těžké kovy (např. kadmium). Karcinogenita nebyla u těchto faktorů jednoznačně prokázána, významnou roli zřejmě hraje délka a intenzita expozice.

U karcinomu prostaty je tedy důležité diagnostikovat nádor v prvotním stádiu, kdy je co nejmenší, je ohraničený na prostatu a nemetastazuje lymfatickými či krevními cestami mimo prostatickou žlázu. Proto jsou důležitá preventivní vyšetření urologem, včetně vyšetření hladiny PSA v séru u mužů ve věku nad 55 let. [6, 7]

### 1.3 PSA – Prostatický specifický antigen

Jedná se o glykoprotein složený z 237 aminokyselin, který je produkován epiteliální buňky jak zdravé, tak nádorové prostatické tkáně. Prostatický specifický antigen (PSA) je v dnešní době klinicky nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty, který přispívá k časné detekci karcinomu. Díky PSA lze také monitorovat progres nádoru, jeho agresivitu, úspěšnost léčby i případné recidivy nádoru po léčbě. Je proto jednou z nejdůležitějších částí pokroku v diagnostice CaP.

U karcinomu prostaty lze pozorovat zvýšenou hladinu celkového PSA v séru, nejedná se však o jednoznačně specifický marker. Vyšší hodnoty se objevují i u jiných onemocnění, např. u zánětu prostaty, u benigní hyperplazie prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích či po pohlavním styku. Za normální fyziologické hodnoty se považuje hladina celkového PSA v séru od 0 – 4 ng/ml, nicméně hodnota PSA < 4 ng/ml nevyklučuje přítomnost CaP. Naopak při hodnotách PSA > 4 ng/ml by měla následovat punkční biopsie prostaty pro potvrzení či vyloučení neoplazie. Při hodnotách v rozmezí 4 až 10 ng/ml mluvíme o tzv. šedé zóně, kde je pravděpodobnost výskytu CaP 1 : 4; při PSA > 10 ng/ml se pravděpodobnost výskytu CaP zvyšuje na 2 : 3. Hladina PSA se zvyšuje s věkem, proto je třeba při vyhodnocování brát zřetel i na věk pacienta. Také se sleduje poměr volného a celkového PSA, při nízkých hodnotách je pravděpodobnější nález CaP. Lze určit i PSA denzitu (PSAD), kdy se udává podíl hodnoty celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm<sup>3</sup>). Pacienti s CaP prostaty mají vyšší hodnotu PSAD, než pacienti bez nálezu CaP (hraniční hodnota je 0,35). Na tyto ukazatele je třeba brát zřetel při vyhodnocování karcinomu prostaty od benigních onemocnění prostaty, zejména pak v tzv. šedé zóně.

V současnosti je více jak 70% karcinomu prostaty odhaleno na základě zvýšené hodnoty PSA. CaP je tak často zachycen o deset a více let dříve, což umožňuje včasnou léčbu a tím větší šance na vyléčení. Screening tak umožnil snížit mortalitu tohoto typu rakoviny, avšak incidence prudce vzrostla, díky diagnostice CaP v raném stádiu. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že často jsou i diagnostikovány a léčeny onemocnění s nízkým rizikem, která by se dříve u pacientů sice nediodagnostikovala, ale patrně by pacienta během života ani neohrozila. [7, 8]

## 1.4 Diagnostické metody při karcinomu prostaty, staging

**Vyšetření per rektum (DRE)** – klinické fyzikální vyšetření, je nebolestivé, stanovuje se tvar a odhadem velikosti prostaty. U malých karcinomů není průkazné, u větších a pokročilejších nádorů hodnotíme rozsah postižení dle změn konzistence žlázy (hmatný uzel, tuhost, nerovnost,...). Pozitivní DRE ne vždy znamená karcinom, o tom rozhoduje hodnota PSA a následně biopsie. Je považováno za obecně nezbytnou součást vyšetření, přestože neodhalí prvotní stádia onemocnění.

**Prostatický specifický antigen (PSA)** – je uvedeno výše

**Biopsie prostaty** – metoda k získání materiálu pro histopatologické vyšetření a ke stanovení konečné diagnózy. Provádí se za pomoci UZ transrektálně, méně často přes perineum. Jedná se o ambulantní vyšetření bez závažnějších komplikací. Biopsie se indikuje při nálezu per rectum, nebo při vyšších hodnotách PSA. Ultrazvuk napomáhá přesně zacílit místo odběru. Vpichem jehly se odebere 6-24 vzorků. Při nejednoznačných výsledcích se za 3-6 měsíců provádí rebiopsie, volí se jiné schéma odběru vzorků a přidává se biopsie z periferie žlázy.

**Transrektální ultrasonografie (TRUS)** – jedná se o zobrazovací metodu, která posuzuje objem patologického ložiska a jeho lokalizace ve vztahu k okolí (k pouzdru prostaty, k rektu a k semenným váčkům). Tato ultrasonografická metoda má však i své stinné stránky, jelikož hodnocení UZ obrazu může být příliš subjektivní.

**Scintigrafie skeletu** – citlivá metoda ke zjištění kostních metastáz. Kostí postižené nádorem se na scintigrafii projeví zvýšenou akumulací radiofarmaka v axiálním nebo končetinovém skeletu.

**RTG plic** – metoda k vyloučení vzdálených metastáz v plicním parenchymu.

**Intravenózní vylučovací urografie (IVU)** – tato metoda se užívá k vyloučení jiných příčin, v případě, že nemocný pozoruje hematurii.

**CT (počítačová tomografie)** – tomogramy malé pánve nezpřesňují diagnózu CaP, vyšetření umožňuje diagnostikovat postižené uzliny a jejich rozsah.

**MR (Magnetická rezonance)** – lze upřesnit velikost ložiska, především pak vztah mezi ložiskem a okolními strukturami. [8, 10]

**Staging** – pro možnost hodnocení a porovnání průběhu onemocnění, výsledků léčby a prognózu pacientů bylo vytvořeno několik systémů pro klasifikaci nemocí. Pro popis klinického stádia CaP se používá mezinárodní klasifikace TNM, která hodnotí karcinom na základě rozsahu onemocnění (T – primární tumor, N - regionální lymfatické uzliny a M - vzdálené metastázy).

**Grading** - pro určení histopatologické diference nálezů prostaty se používá tzv. Gleasonovo skóre (hodnoty od 2 do 10). Karcinom prostaty je nádorem specifickým a občas není jednoduché ho interpretovat a klasifikovat, neboť buňky jednoho nádoru se často skládají z velmi heterogenní populace. K tomu se využívá Gleasonovo skóre, kde jsou nádory klasifikovány do pěti stupňů diference, je vypočítáno součtem 2 stupňů diference, které se v daném karcinomu vyskytují nejčastěji (G1 je nejlépe diferencovaný karcinom, G5 je nejhůře diferencovaný), jelikož CaP často obsahuje alespoň dva typy různě diferencovaných buněk. Gl. Skóre odráží klinickou agresivitu karcinomu prostaty a lze ho také využít jako prognostický faktor nemoci.

Pro stratifikaci rizika lokalizovaného karcinomu prostaty se v současné době nejvíce používá dělení kombinované. Pacienti se dělí do tří skupin dle míry rizika recidivy nádoru, které je zohledněno pomocí TNM klasifikace, Gleasonova skóre a vstupní hladiny PSA v séru dohromady. Podle této stratifikace rizika se pak doporučuje výběr léčby. [7, 8]

**Tabulka 1: Stratifikace rizika lokalizovaného karcinomu dle kombinovaných kritérií<sup>3</sup>**

Skupina	Kritéria
Nízké riziko	T1-T2a, GS ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml
Střední riziko	T2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA > 10 a současně ≤ 20 ng/ml
Vysoké riziko	T3a a vyšší a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 ng/ml

<sup>3</sup> National comprehensive cancer network, 2015 [online], [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## **2. POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY**

Radioterapii, jako nezastupitelný způsob léčby, lze využít ve všech stádiích onemocnění. Může se jednat o léčbu kurativní u lokalizovaného nebo lokálně pokročilého onemocnění, která je provázena nízkou morbiditou a téměř nulovou mortalitou, bez nutnosti hospitalizace a celkové anestezie. Po radikální prostatektomii je v některých případech indikována léčba pooperační, jež má cíleně vymýtit mikroskopické reziduum nemoci. Paliativní radioterapie se využívá v případech, kdy je zapotřebí zmírnit obtíže vyvolané nádorem či již vytvořenou metastázou, nebo k ozáření bezpříznakových metastatických ložisek. Jedná se tedy o preventivní způsob léčby, kdy se dá předejít problémům, které by mohly metastázy způsobovat, a dále snižuje množství nádorových buněk v těle. [11]

### **2.1 Způsob léčby karcinomu prostaty**

Volba léčby CaP závisí na histopatologickém nálezu (Gleasonovo skóre), rozsahu onemocnění, vstupní hladině PSA a předpokládané době života nemocného. Je tedy důležité karcinom správně diagnostikovat, aby se dalo v léčbě pokračovat vhodnou modalitou.

Léčba je individuální a je stratifikována dle míry rizika recidivy nádoru. Při léčbě pacientů s nízkým rizikem se čím dál častěji začleňuje mezi léčebné metody tzv. aktivní sledování (watchful waiting). Tento postup je doporučen zejména u pacientů ve vyšším věku, u kterých lze předpokládat, že je onemocnění za jejich života neohroží. Při rozhodnutí o další léčbě lze využít radikální prostatektomie (RAPE), která spočívá v chirurgickém odstranění celé předstojné žlázy s pouzdrem i semennými váčky, následně spojením zadní močové trubice a močového měchýře. Po provedení výkonu by hladina PSA měla klesnout na neměřitelnou hodnotu. Další volbou léčby u pacientů s karcinomem nízkým rizikem může být radikální radioterapie (RT), kdy se aplikuje vysoká dávka záření na prostatu. Může se jednat o teleradioterapii (zevní ozáření - nejrozšířenější metoda RT u nás), brachyterapii (vnitřní ozáření, zářič je zaveden přímo do nádoru), nebo je možné zvolit kombinaci zevní RT a brachyterapií.

Standardem zevní RT je v současné době radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) či technika 3D-CRT o dávce 75,6-79 Gy v 36-41 frakcích. Pokud je aplikovaná dávka vyšší jak 78 Gy, měla by se vždy použít radioterapie řízená obrazem (IGRT). Diskutováno je i ozáření na kybernetickém noži (cyberknife) nebo protonová terapie. Brachyterapie využívá buď klasické intersticiální BRT na afterloadingových přístrojích nebo je možné aplikace tzv. permanentních radioaktivních zrn. Ty po zavedení již v prostatě

zůstávají. Každá z uvedených metod (chirurgická i radiační) mohou mít i určitý typ nežádoucích účinků.

U pacientů s karcinomem se středním rizikem je nejčastěji indikována léčba pomocí teleterapie, obvykle v kombinaci s hormonální léčbou. Hormonální léčba se podává 2-4 měsíce před radioterapií a v průběhu radioterapie.

Pro léčbu pacientů s karcinomem s vysokým rizikem se nejčastěji využívá opět zevní radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou. Kromě neadjuvantní a konkomitanti hormonální léčby, tak jak se podává u středního rizika CaP, je navíc aplikována adjuvantní hormonální léčba po dobu 2-3 let.

Léčba metastatického karcinomu spočívá zejména v léčbě systémové. Protože většina CaP je hormonálně dependentních, metastatický CaP je léčen androgenní ablací. Oboustranná orchiektomie (chirurgická kastrace) v pokročilém stádiu onemocnění je tzv. zlatým standardem v léčbě. Kastrační hodnoty testosteronu jsou trvalé. Dalším možným způsobem léčby je aplikace agonistů LHRH (hormon, který uvolňuje luteinizační hormon - produkce testosteronu). Jde o tzv. medikamentózní kastraci. Medikamentózní kastrace LHRH agonistů se používá i v již zmíněné neadjuvantní, konkomitanti a adjuvantní hormonální léčbě. LHRH agonisté zpočátku stimulují výdej LH a tím se zvyšuje hladina testosteronu, následuje tzv. down regulace, která probíhá přes LHRH receptory v hypofýze a během 1 měsíce klesá hladina testosteronu na kastrační hodnoty. Podáním antiandrogenů lze omezit prvotní vzestup testosteronu v prvních několika týdnech. Androgenní ablace přináší i nežádoucí účinky v podobě pocení, návalů tepla, úbytku kostní a svalové hmoty, ztrátě libida a potence, v některých případech i gynekomastie. V poslední době se objevují na trhu i tzv. LHRH antagonisté, u kterých by nemělo docházet k iniciálnímu vzestupu hladiny testosteronu jako u LHRH agonistů. Obecným problémem je, že hormonálně dependentní nádory se často po několika měsících až letech stávají odolné vůči hormonální léčbě. Cílem léčby je oddálení progresu nádoru, prodloužení a zlepšení kvality života pacienta odstraněním vedlejších nežádoucích účinků androgenní ablace.

Kastračně rezistentní CaP je typický postupným nárůstem hodnoty PSA přes aplikovanou hormonální léčbu. V současné době je k dispozici několik postupů, které lze indikovat u kastračně rezistentních karcinomů. Standardně se používá chemoterapie docetaxelem. Po selhání docetaxelu je možné indikovat další cytostatikum – cabazitaxel. Příznivější profil toxicity však mají další hormonální léky – enzalutamid nebo abirateron acetát, a poslední možností je využití otevřeného zářiče <sup>226</sup>rádia. Všechny tyto možnosti prokázaly účinnost při progresi onemocnění po docetaxelu. Možnost použití dalších

hormonálních léků přes progresi na standardní hormonální léčbě vedla k tomu, že se nyní neužívá snáze na hormonálně rezistentní, ale na kastročně rezistentní karcinom.

Nedílnou součástí léčby karcinomu prostaty je i léčba podpurná a symptomatická, kam řadíme léčbu bolestí, aplikaci bisfosfonátů (léků, které brání rozrušování kostí nádorem), korekci anémie, psychoterapie atd. [8, 9]

## **2.2 Toxicita a nežádoucí účinky záření**

Při radioterapii působí na organismus pacienta ionizující záření (IZ), které vyvolává změny i ve zdravých tkáních. Pro dosažení terapeutické dávky záření jsou limitujícím faktorem nežádoucí účinky na zdravou tkáň. Mezi kritické orgány při RT prostaty patří rektum, močový měchýř, bulbus penisu, kličky tenkého střeva a hlavice stehenních kostí. Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) posunula možnosti zevní radioterapie díky šetření zdravých tkání v oblasti konkavit PTV (zejména rekta) a díky tomu bylo možné eskalovat dávku ozáření na 78 Gy i více. Dalším technologickým posunem je využití radioterapie řízené obrazem (IGRT), která díky zlepšení přesnosti nastavení umožňuje snížit lem CTV – PTV, tj. external margin i set-up margin a tím snížit riziko postižení zdravých tkání v okolí tumoru.

Nežádoucí účinky RT lze dělit závislostí vzniku na aplikované dávce na deterministické a stochastické. Z hlediska místa vzniku je dělíme na systémová a lokální a z hlediska času na akutní, pozdní a velmi pozdní.

Systémové účinky radioterapie jsou poměrně nespecifické a objevují se zejména při ozařování velkých objemů. Patří sem např. celková únava, nevolnosti, zvracení, bolesti hlavy apod. Může dojít i k hematologickým komplikacím při ozařování většího objemu kostní dřevě, např. k leukopenii, trombocytopenii a anémii. Při ozařování karcinomu prostaty je můžeme u pacientů pozorovat, je-li např. indikováno ozáření kromě samotné prostaty i ozáření pánevních lymfatických uzlin. Naproti tomu nežádoucí účinky lokální jsou vázány na ozařovanou lokalitu.

Akutní (časná) toxicita se objevuje u pacientů v průběhu radioterapie případně do třech měsíců po jejím skončení. Tato toxicita obecně souvisí s poškozením buněk, které se rychle dělí. Může se jednat o buňky kožní, krevní nebo např. o buňky epitelu sliznic. Při postižení buněk epitelu sliznici dojde k mukositidě, která se projeví podle stupně postižení a lokality příslušnými obtížemi. Při ozařování karcinomu prostaty, zvláště v případech, kdy je ozařována celá pánev, může být pacient postižen projevy v podobě častější stolice, průjmů, tenesmy, enteroragie, polakisurie, dysurie, či močové retence a hematurie.



Výskyt pozdní (chronické) toxicity se začíná zpravidla projevovat po 3-6 měsících od ukončení ozařování, avšak v porovnání s akutní toxicitou je incidence menší. Jejich příčinou není poškození přímo vlastní sliznice, ale spíše podpůrné tkáně, cév, vaziva atd. Jejich hojení je velmi obtížné a často se tyto komplikace zcela nikdy nezhojí. Nejčastěji se pozdní následky po ozařování prostaty projevují postradiační proktitidou (zánět sliznice konečníku), cystitidou (zánět močového měchýře), vzácně zúžením rekta či močové trubice, perforací střeva, píštělemi či vředy. Po zevní radioterapii může docházet i k ovlivnění sexuálních funkcí (erektilní dysfunkce, vzácněji pak otok genitálu, lymfedém dolních končetin).

Velmi pozdní změny se projevují obvykle mezi 5 až 15 lety od ukončení ozařování a patří mezi ně zejména sekundární, tzv. indukované nádory. Tyto sekundární nádory jsou způsobeny mutacemi DNA v důsledku ozařování. U velmi pozdních změn platí, že mohou vzniknout i po velmi malé dávce záření, nicméně jejich pravděpodobnost projevu roste s obdrženou dávkou záření. Jedná se tak o účinky stochastické. Všechny výše uvedené nežádoucí účinky se objevují obvykle až po dosažení určité kritické dávky záření, jde o tzv. deterministické účinky.

Při a po ozařování karcinomu prostaty jsou sledovány zejména nežádoucí účinky genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI), a to akutní i pozdní. Pro porovnání různých léčebných postupů je nezbytné tyto nežádoucí účinky klasifikovat do stupňů poškození. Příklad takové klasifikace je uveden v tabulce 2.

**Tabulka 2: Projevy změn dle stupně postižení GI a GU<sup>4</sup>**

Typ toxicity	1	2	3	4
<b>Akutní GI</b>	změna frekvence či kvality stolice, bez medikace	průjem s paraspmpatolytiky, odchod hlenů s nutností vložek, bolesti vyžadující analgetika	průjem s infuzní podporou, odchod hlenů s nutností vložek, distenze kliček střečních na rtg	ileózní stav, krvácení s transfúzí
<b>Pozdní GI</b>	slabé krvácení, slabé křečovitě bolesti, stolice 5x denně	středně silný průjem, intermitentní krvácení, stolice > 5x denně, nadměrný odchod hlenů	obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgický zákrok	nekróza, perforace, fistula
<b>Akutní GU</b>	dvojnásobná frekvence močení, urgencye, bez medikace	močení s intervalem > 1 hodina, dysurie a spazmy s medikací, erektilní dysfunkce	močení s intervalem < 1 hodina, dysurie s a spazmy se silnými analgetiky, hematurie	hematurie vyžadující transfúzi, akutní obstrukce, nekróza
<b>Pozdní GU</b>	atrofie sliznice, teleanglektázie, mikroskopická hematurie	střední frekvence močení, intermitentní makroskopická hematurie	těžká frekvence močení, častá hematurie, redukce kapacity měchýře pod 150 ml	těžká hemoragická cystitida, redukce kapacity měchýře pod 100 ml

Moderní postupy v radioterapii CaP, zejména IGRT, umožňují usměrňovat dávku, kterou pacient obdrží do zdravých tkání, na přijatelné hodnoty oproti dávce na prostatu. Z výsledků nejnovějších studií vyplývá, že při dávce do 80Gy za využití IMRT v porovnání 3D-CRT technikou je výskyt chronické urinární toxicity do tří let od ozáření nižší. Přesto je třeba počkat na dlouhodobé výsledky RT, neboť v období 10 let po ozáření se ukázalo, že její výskyt je stále 20%. Gastrointestinální toxicita, akutní urinární toxicita i výskyt únavových syndromů je taktéž nižší při vyšší aplikované dávce záření za použití radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření v porovnání s 3D-CRT technikou. [14, 15]

### 2.3 Radiobiologické vlastnosti karcinomu prostaty

Radiosenzitivita neboli citlivost vůči záření je rozdílná u jednotlivých druhů tkání. Všechny zhoubné nádory lze považovat za léčitelné pomocí IZ, avšak okolní tkáň někdy zabraňuje neomezené aplikaci dostatečně vysoké dávky, tak aby byla považována

<sup>4</sup> Postgraduální medicína, 03/2010 [online],[cit. 2015-04-13]. Dostupné z:

<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/postaveni-radioterapie-v-lecbe-karcinomu-prostaty-450143>

za bezpečnou léčebnou metodu. Navíc se jedná o metodu lokální, která neovlivňuje možný vznik mikroskopického onemocnění v jiných neozářených lokalitách např. v lymfomech. Pro většinu nádorů zatím platí, že pravděpodobnost vyléčení nádoru radioterapií je závislá na výši celkové obdržené dávky záření. Právě v případě karcinomu prostaty platí, že čím je aplikovaná dávka do prostaty větší, tím lepší jsou výsledky léčby.

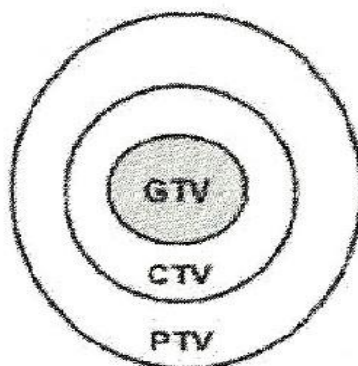
Radiobiologické vlastnosti CaP jsou proti velké části jiných nádorů odlišné, neboť nádorové buňky karcinomu prostaty rostou pomaleji (dělicí čas buňky až 40 dní), mají velmi nízký poměr  $\alpha/\beta$ , který vyjadřuje senzitivitu tkání k IZ (okolo 1,5). Proto kromě ozařování konvenční frakciovací (2 Gy na frakci 5 – krát týdně) je ověřována účinnost tzv. hypofrakcionálních režimů. Schéma hypofrakcionace je takové, kdy se aplikuje vyšší dávka na frakci. Dosavadní výsledky klinických studií však jednoznačný benefit hypofrakcionace ve stylu zlepšení léčebných výsledků neprokázaly. Na druhou stranu nebyla prokázána ani zvýšená toxicita v souvislosti s navýšením dávky na jednotlivou frakci.

Obecně lze konstatovat, že časné účinky záření přestaly být s rozvojem megavoltážní RT limitujícím faktorem, staly se jimi pozdní vyvolané změny zářením, které vznikají měsíce až roky po ukončení ozařování. [6, 15, 16]

### 3. METODY RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY

Zevní radioterapie je společně s radikální prostatektomií a intersticiální brachyterapií základní metodou léčby u lokalizovaného CaP. S nástupem moderních složitých ozařovacích technik (3D-CRT, IMRT, stereotaktická RT) v radioterapii je nutné dbát na co možná nejpřesnější distribuci záření do tumoru. Hlavním cílem radiační léčby u karcinomu prostaty je dopravit dostatečnou dávku záření s maximální možnou přesností do přesně definovaného cílového objemu s minimální zátěží okolních zdravých tkání v určitém čase. Pro splnění tohoto cíle je nezbytně nutné správně lokalizovat oblast, která má být ozářena, tedy cílový objem. Cílový objem je tzv. oblast tumoru nebo oblasti vysoce rizikové postižením nádoru a zahrnuje:

- GTV – objem nádoru (gross tumor volume) – zobrazitelný makroskopický nádor
- CTV – klinický cílový objem (clinical target volume) – zahrnuje GTV + lem zahrnující oblast subklinického mikroskopického šíření nádoru
- PTV – plánovací cílový objem (planning target volume) – zahrnuje CTV + lem pro nepřesnost způsobenou fyziologickými pohyby orgánů, nastavením pacienta při ozařování i mechanické vlastnosti přístroje



Obrázek 3: Znárodnění cílových objemů v RT<sup>5</sup>

Standardní a nezbytnou podmínkou pro lokalizaci cílového objemu při zevní radioterapii je CT vyšetření v plánovací poloze. V plánovacím programu jsou pak v CT řezech zakresleny jednotlivé cílové objemy a kritické orgány. Při plánování radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty obvykle není GTV zakreslován, neboť není v prostatě odlišitelný a zakreslován je přímo CTV, který obvykle zahrnuje celou prostatu, případně i bazi semenných váčků. Po zakreslení všech cílových objemů a kritických orgánů je v plánovacím software připraven ozařovací plán, který umožní aplikovat maximální dávku

<sup>5</sup> A. BINAROVÁ. Radioterapie. Ostrava: Lékařská fakulta Ostravské univerzity, 2012, s. 26. ISBN 978-80-7368-701-4

do cílového objemu za současného dodržení limitů vůči kritickým orgánům podle kritérií pracoviště.

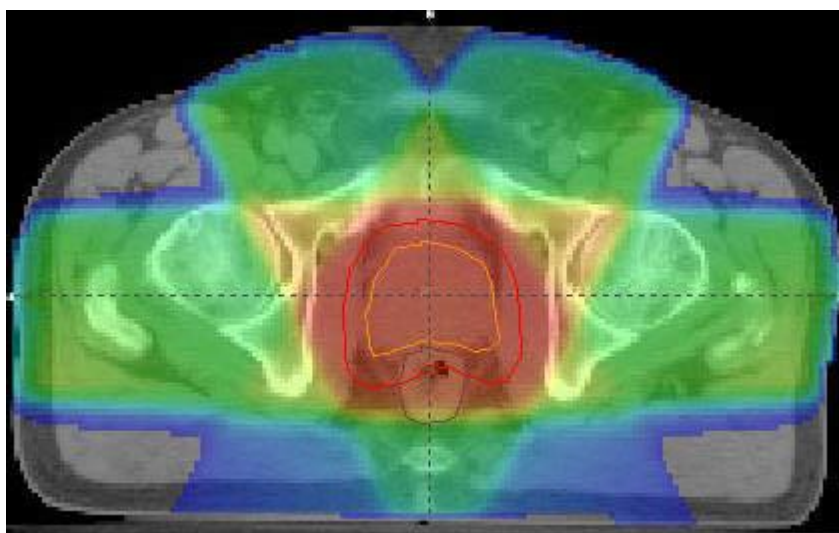
Spočítané rozložení dávky v oblasti PTV i rizikových orgánech je však pouze virtuální a platilo by pouze za předpokladu, že se při každé frakci radioterapie podaří přesné zacílení svazku záření do cílového objemu. To komplikuje přesná poloha prostaty, která se mění s množstvím náplně sousedních orgánů, rekta a močového měchýře, mezi jednotlivými frakcemi se může lišit až o 1-2 cm. Také je velmi důležité pamatovat na verifikaci polohy samotného pacienta radiologickým asistentem, či rozdílnou svalovou tenzi pacienta při nastavování polohy, změny v hmotnosti pacienty a jeho dýchací pohyby. Řešením je použití moderních přístrojů vybavených technologií IGRT, které umožní vyhledat prostatu před každou frakcí RT. A to za pomoci RTG snímků pořízených přímo v ozařovací poloze, kdy je možné lokalizovat prostatu s předem implantovanými markery, či lokalizovat prostatu ve 3D zobrazení provedením jednoduchého CT vyšetření přímo na ozařovně. [17, 18]

### **3.1 Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)**

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) je ozařovací technika, která v současnosti patří ke standartní léčebné metodě. Konformní RT úzce souvisí se zavedením počítačové tomografie (CT) do klinické praxe a s vývojem algoritmů pro výpočet prostorové dávky záření v průběhu 70. let 20. století. Jako první v roce 1987 začali používat konformní radioterapii u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty lékaři z Michiganské univerzity (Lichter, Sandler, Ten-Haken). 3D-CRT tedy umožňuje zakreslit cílový objem, který odpovídá trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Oproti 2D konvenční radioterapii umožňuje lepší dávkovou distribuci ve tvaru cílového objemu v prostoru, tím se zmenší okolní lem a jsou méně zatíženy okolní zdravé tkáně.

CT vyšetření je tedy vhodné pro plánování radioterapie, neboť informuje o denzitě tkání, umožňuje na jednotlivých axiálních řezech konturovat cílový objem společně s rizikovými orgány a následně vytvoří trojrozměrnou rekonstrukci. Při konturování prostaty je dobré použití MR, která definuje prostatu (zejména oblast nervově cévních svazků, apexu a báze) na T2 vážených skenech přesněji než na CT. Plánovací systém umožňuje provedení fúze MR s CT, kam se automaticky převedou zakreslené kontury na prostatě. U plánovacího CT se pacient nachází ve stejné poloze, v které bude ozařován, za použití imobilizačních pomůcek. Při RT prostaty se obvykle imobilizují dolní končetiny za účelem omezení pohybu pánve.

Při ozařování prostaty se obvykle volí technika až 6 koplanárních polí s klínovými filtry. V jednotlivých polích je tvar svazků záření uspořádán tak, aby byly v příslušné projekci kopírovány hranice cílového objemu. Tvar svazku fotonů je možné upravovat pomocí stínících bloků, dnes se už ale téměř nepoužívají. V současnosti se tvarování svazku fotonů provádí pomocí vícelistového kolimátor (multileaf collimator MLC), který je sestaven z desítek párů lamel z těžkého kovu (např. wolframu) a jejich pohyb je individuálně ovládán počítačově řízeným motorkem. V 3D plánovacím systému také probíhá prostorová kalkulace dávky. Pro výpočet dávkové distribuce se používají algoritmy, které v závislosti na densitě tkání berou v úvahu proměnlivost absorpce záření. Výsledná dávka záření se hodnotí pomocí dávkově-objemových histogramů (dose-volume histogram – DVH) a zároveň vizuálně v jednotlivých CT řezech. Pomocí DVH lze zjistit dávku, kterou obdrží jakkoliv velká část cílového objemu i rizikových orgánů (možno v % nebo v  $\text{cm}^3$ ). Rozložení dávky při použití 3D-CRT ozařovací techniky je zobrazena na obrázku (Obrázek 4). Červenou barvou je znázorněna nejvyšší aplikovaná dávka, modrou nejnižší. 3D-CRT byla poprvé použita v České Republice v roce 1997 ve FN Hradec Králové. [18, 19]



Obrázek 4 Rozložení dávky za pomoci 3D-CRT<sup>6</sup>

### 3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Pokročilou formou konformní radioterapie je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT - intensity-modulated radiation therapy), která oproti 3D-CRT využívá nejen lepší tvarování svazku záření a rozložení dávky v prostoru čímž minimalizuje ozářený objem okolních zdravých tkání, ale také je schopna napříč svazkem modulovat průtok záření. V roce 1996 jako první informovali o použití IMRT u pacientů s karcinomem prostaty lékaři z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center v New Yorku (Ling, Burman, Chui).

<sup>6</sup> Šlampa, Petera a kol., Radiační onkologie, [cit. 2015-04-13]

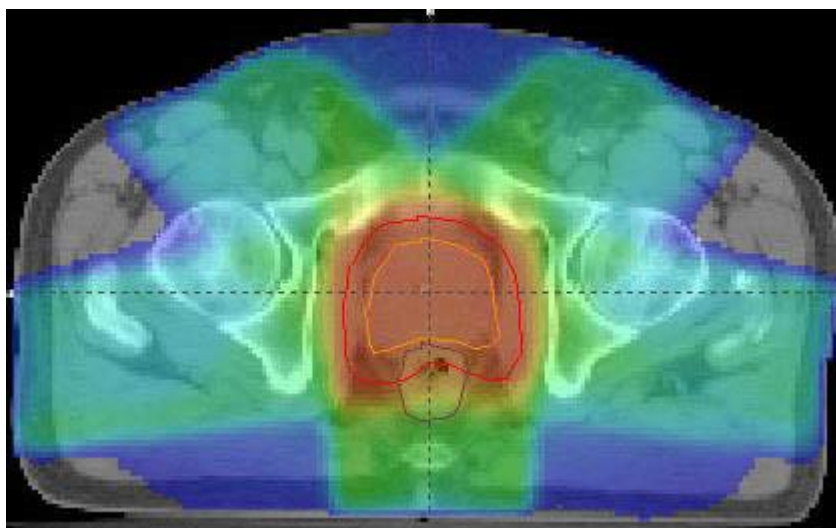
K provedení IMRT z technického hlediska je možné použít modulaci intenzity záření kompenzační filtry či vícelistové kolimátory (MLC). Použití kompenzačních filtrů, kdy se filtr vloží přímo do svazku záření a docílí se tím vhodného rozložení dávky, představuje nejstarší metodu IMRT. Současné systémy IMRT však k modulaci používají především MLC. Při použití dynamického vícelistového kolimátoru (DMLC) dochází během ozařování k plynulému pohybu několika desítek páru lamel napříč svazkem (technika sliding-window). Navzájem nezávislý pohyb jednotlivých lamel v každém páru a jejich proměnlivou rychlost pohybu určuje řídicí software, což umožňuje ozařovat různě dlouhou dobu jednotlivé segmenty svazku. Pomocí MLC je také možné modulovat svazek tzv. technikou step and shoot. Jedná se o techniku mnoha statických polí, při které se dosáhne požadované modulace intenzity pomocí superpozice několika (5-10) dílčích rozdílně tvarovaných polí (segmentů). Pro každý ozařovaný segment se svazek záření zapíná zvlášť a při každém posunu lamel MLC je svazek záření vypnutý.

U metod IMRT se obvykle využívá tzv. inverzní plánování, které bylo navrženo Brahmem v roce 1988. V úvodu u tohoto typu plánování se definují požadavky na rozložení dávky na prostatu, rektum a močový měchýř. Dávky je možné definovat v určitém procentu objemu, určit maximální a minimální hodnoty a ke každému z dávkových parametrů lze přiřadit prioritní koeficient. Poté plánovací systém vypočítá rozložení dávky, to postupně opakuje v krocích za změny intenzity jednotlivých svazků záření, dokud se vypočítaná dávka co nejvíce nepřiblíží dávce požadované ve všech bodech příslušného objemu. Tak jako u 3D-CRT se ozařovací plán posuzuje pomocí DVH a na CT řezech. Důležitou roli v plánovacím procesu hraje také zkušenost lékaře/fyzika, který plán vypracovává. Ozařování IMRT technikou i celý plánovací proces je oproti 3D-CRT časově náročnější.

Metoda IMRT dosahuje lepší prostorové distribuce dávky než 3D-CRT a to zejména u cílových objemů konkávního tvaru. Právě proto je metoda IMRT vhodná pro ozařování prostaty, neboť prostata je orgánem, jehož tvar je dorzálně konkávní. Do prostoru této konkavity zasahuje rektum a IMRT je schopna takové dávkové distribuce, při které je tvar cílového objemu včetně konkavit kopírován oblastí vysoké dávky a rektum je tak při ozařování šetřeno.

IMRT, jak již bylo uvedeno, umožňuje velmi dobře modelovat dávkovou distribuci, čehož lze využít u metody tzv. simultánního integrovaného boostu (SIB). Jedná se o metodu, kdy se celá prostata ozáří určitou dávkou (např. 78 Gy) a současně se aplikuje vyšší dávka (např. 82 Gy) na intraprostatickou lézi. Rozložení dávky při použití IMRT ozařovací techniky je zobrazena na obrázku (Obrázek 5). Červenou barvou je znázorněna nejvyšší aplikovaná

dávka, modrou nejnižší. Radioterapie s modulovanou intenzitou byla poprvé použita v České Republice v roce 2002 ve FN Hradec Králové. [18, 20]



Obrázek 5 Rozložení dávky za pomoci IMRT<sup>7</sup>

### 3.3 Obrazem řízená radioterapie (IGRT)

Při radioterapii karcinomu prostaty je nutné se zvyšujícími technickými nároky dbát na přesnost ozařování. V průběhu radioterapie je třeba počítat s velkou řadou faktorů přispívajících k nepřesnostem od pozice pacienta po přesnou lokalizaci prostaty v pánvi. Pomocí obrazem řízená radioterapie (Image guided radiotherapy - IGRT) lze tyto problémy účinně technicky vyřešit. Jako IGRT je možné nazvat jakoukoliv ozařovací techniku využívající ověřování pozice pacienta před, ale i během ozařování za pomoci různých zobrazovacích metod, které jsou popsány níže. V současnosti lze IGRT pojmout jako systematickou verifikaci pozice pacienta před (někdy i během) každou frakcí. Vyznačuje se vyhodnocováním náhodných a systematických chyb nastavení pacienta a následnou korekcí v nepřesnosti pozice pacienta a jeho cílového objemu.

Obrazem řízená radioterapie sama o sobě není novou ozařovací technikou, je to metoda, která zvyšuje kvalitu stávajících moderních technik konformní radioterapie (3D-CRT, IMRT). Hlavním přínosem IGRT je zajištění kvality léčby zářením na vyšší úrovni a zvýšením spolehlivosti a bezpečnosti samotné léčby. Dalším přínosem metody IGRT je možnost redukce bezpečnostního lemu kolem prostaty díky schopnosti přesnějšiho ozařování. Obvykle je velikost tohoto lemu ve všech osách 10 mm (v dorzálním směru může být menší kvůli šetření rekta, 8 - 10 mm). Podle toho jaká se použije forma IGRT je možné zredukovat lem přibližně na 4 - 8 mm. Současné metody IGRT na standardním lineárním urychlovači nejsou schopny korigovat interfrakční pohyb prostaty a existují i další méně podstatné zdroje

<sup>7</sup> Šlampa, Petera a kol., Radiační onkologie, [cit. 2015-04-13]



nepřesností při procesu plánování a provedení RT (uvedeny výše), proto se menší lem nedoporučuje. Díky redukci bezpečnostního lemu dochází k šetření rekta a močového měchýře), neboť je ozařován menší cílový objem. Obrazem řízená radioterapie se díky těmto přednostem rychle začlenila do léčebné praxe. Lineární urychlovač, na kterém je možné provádět IGRT je vybavený kV rentgenkou, flat panel detektorem pro kV fotony naproti rentgence, a flat panel detektorem pro megavoltážní fotony pro provedení metody portálového snímkování naproti hlavici urychlovače, tedy zdroji fotonů (viz. Obrázek 6). [17, 18, 21]



Obrázek 6 Lineární urychlovač vybavený pro provedení IGRT<sup>8</sup>

### 3.3.1 Vývoj IGRT

V posledních dvou desetiletích byly v radioterapii karcinomu prostaty objeveny nové metody a poznatky, které umožnily přesnější distribuci dávky do požadovaného cílového objemu a zlepšily výsledky léčby. V osmdesátých letech 20. století začíná kontrola polohy pacienta a stanovení nepřesnosti nastavení, kdy Verhey a kolektiv začali měřit odchylky během ozáření, prováděli kontrolní RTG snímky před a po ozáření a zkoušeli různé imobilizační pomůcky. V devadesátých letech 20. století se poprvé objevuje v moderním slova smyslu ověřování pozice pacienta za pomoci portálových snímků společně s korekcí nepřesnosti nastavení. Po té co konformní radioterapie začala využívat CT, MR a další nové programy pro výpočet prostorového rozložení dávky, bylo možné ji uvést do běžné klinické

<sup>8</sup> Varian medical system, [online], [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/clinac-ix>

praxe. Po té se vývoj začal zabývat co nepřesnějším zacílením svazku záření, technologií zobrazení a verifikací pozice pacienta při jednotlivých frakcích. Obrazem řízená radioterapie se tak zavedla do radiační onkologie, i díky komerční dostupnosti verifikačního a technického vybavení zavedla. Pomocí tohoto vývoje je možné při léčbě karcinomu prostaty zevní radioterapií eskalovat dávku, čímž se dosáhlo akceptovatelné toxicity a lepší kontroly nádoru. [18]

### **3.4 Typy provedení IGRT**

Metodu IGRT lze za současných podmínek provádět několika způsoby. U karcinomu prostaty jsou v klinické praxi nejvíce využívány: metoda portálového snímkování (EPID), metoda používající zařízení pro kilovoltážní nebo megavoltážní zobrazení (kV a MV snímky) a metoda kilovoltážního CT kuželovitým svazkem (kV CBCT), které jsou popsány níže. Další méně často používané metody IGRT u karcinomu prostaty mohou být UZ zobrazení (B-mode acquisition and targeting – BAT), megavoltážní cone-beam CT (MV CBCT) a technika implantovaných mikročipů s radiofrekvenční komunikací.

#### **3.4.1 EPID**

Metody portálového snímkování (electronic portal imaging device – EPID) se provádí pomocí plošného detektoru (flat-panel) pro megavoltážní fotony tvořený maticí detektorů (ionizační komory, amorfní křemík), který je fixován na gantry urychlovače naproti zdroji fotonů. Po té, co je pacient nastaven do požadované polohy, jsou provedeny snímky ze dvou na sebe kolmých úhlů (z předozadní - AP a laterální - LA projekce), aby bylo možné zrekonstruovat pozici v prostoru. Aktuálně vzniklý obraz z portálových snímků se poté porovná s referenčním obrazem z plánovacího systému. Referenční obraz, jenž je plánovacím systémem vygenerován z CT řezů se nazývá tzv. digitálně rekonstruovaný rentgenogram (digitally reconstructed radiograph – DRR). Srovnání aktuálního obrazu s DRR probíhá automaticky či manuálně a v osách antero-posterior (AP), superior-inferior (SI) a right-left (RL) jsou číselně vyjádřeny rozdíly v pozici. Může se jednat o systematickou či náhodnou chybu v nastavení pacienta, které lze rozlišit až po získání několika odchylek (minimálně 3 až 4) v daných osách. Naměřená odchylka pozice pacienta je automatickým posunem ozařovacího stolu upravena v dotyčných osách (vertikální posun nahoru/dolů v ose AP, horizontální posun k hlavě/k nohám v ose SI, horizontální posun doprava/doleva v ose RL). Portálové snímkování neumožňuje zobrazení měkkých tkání, pouze kostí či implantovaných markerů (zlatých zrn), proti kilovoltážním snímkům v horší kvalitě. [18]

### **3.4.2. Kilovoltážní ortogonální snímky**

Jedná se o zařízení pro kilovoltážní (kV) zobrazení pořizující ortogonální snímky pomocí dvou výsuvných protilehlých ramen umístěných na gantry urychlovače. Jedno rameno tvoří kV diagnostická rentgenka a druhé rameno flat-panel detektor. Funkce a postup radiografické verifikace nastavení pozice pacienta je podobná jako u portálového snímkování (EPID). Výrazný rozdíl je však ve kvalitě (kontrastu) snímků, které jsou prakticky srovnatelné se snímky diagnostickými. Kilovoltážní zobrazení je schopné zobrazit a porovnat kostěné struktury a implantovaná zrna zlata.

Možné je i použití kombinace kilovoltážního a megavoltážního (MV) zobrazení, kdy pro MV zobrazení se využívá třetího výsuvného ramene umístěného taktéž na gantry urychlovače (popsáno výše jako EPID). Výpovědní hodnota MV snímků však není natolik dobrá jako u kV zobrazení, neboť, jak bylo uvedeno již výše, tato metoda slouží k hrubé orientaci, kde je schopna zobrazit potřebné anatomické struktury (např. páteř, hrudník). [18, 22]

IGRT pouze s využitím kV ortogonálních snímků nebo kV/MV zobrazení a posunem stolu podle polohy kostěných struktur v případě karcinomu prostaty není vhodné neboť, jak již bylo uvedeno dříve, poloha prostaty vůči kostěným strukturám bývá výrazně proměnlivá zejména vlivem náplně v rektu.

#### **3.4.2.1 Zavedení zlatých zrn a jejich význam**

Jedná se o techniku implantovaných markerů přímo do nádoru nebo jeho blízkosti, které tvoří zrna zlata (Au). Tato technika byla vyvinuta pro spinální nebo paraspínální léze, nádory prostaty, jater a plic. Zlato je kov a je proto velmi dobře RTG kontrastní. Zlatá zrna jsou tak dobře viditelná na plánovacím CT i na portálových snímcích (EPID) a kilovoltážních snímcích. Navíc je zlato nemagnetické což umožňuje provedení plánovacího či jiného MR vyšetření bez komplikací. Zlato, z kterého jsou markery vyrobeny, je vyčištěno na 99,99 %. Hrubý povrch implantovaných zlatých zrn zamezuje samovolné tendenci vyklouznutí či jinému pohybu, protože je nutné, aby zůstali ve stejné poloze, v které byly implantovány. Pro označení prostaty se používají nejčastěji zrna ve tvaru válečku o velikosti cca 1x1x5 mm, dle výrobce.

Při zahájení plánování je za kontroly ultrazvukem transrektálně implantováno 3 až 5 zlatých zrn do prostaty k ohraničení středu cílového objemu. Pro implantaci se používá speciální instrumentarium označené 17-18 Gauge. Jedná se o tenkou jehlu dlouhou 20 cm srovnatelnou s bioptickou jehlou. Marker (zlaté zrno) je vloženo v zavaděči (jehle) společně s bone waxem proti krvácení. Když je místo určení zacíleno, jsou obě složky vysunuty

ze zavaděče. Jedná se o krátký zákrok o délce cca 10 minut a provádí se 7-10 dní před začátkem samotného ozařování, protože po implantaci může dojít k otoku prostaty. Poté se před každou frakcí na snímcích sleduje rozmístění zlatých zrn i jejich počet, kvůli možnému uvolnění či dokonce ztrátě.

Pro denní kontrolu přesnosti polohy zlatých zrn zavedených do prostaty používá IGRT elektronické vyhodnocení těchto odchylek s případnou korekcí polohy stolu. Zejména metoda EPID a kV/kV a kV/MV, u kterých se nezobrazují měkké tkáně a jsou tak implantované markery mezi kostěnými strukturami bez problémů vidět. Při použití metody kV CBCT je možné na snímcích pozorovat zlatá zrna i v anatomických strukturách měkkých tkání ovšem v o něco horším rozlišení. Kombinace aplikace zlatých zrn a provádění CBCT je však zbytečná.

Díky metodám IGRT je tak snazší po implantaci zlatých zrn najít na referenčních snímcích odchylku polohy prostaty oproti plánovacímu CT a tu případně korigovat automatickým posunem stolu s ohledem na prostatu, ne na kostěné struktury. Výhodou je vysoká přesnost RT umožňující redukci lemů a tím snížení dávky pro kritické orgány, ale také rychlost provedení vyšetření. Za nevýhodu je možné považovat invazivní zavedení markerů. [22, 23]

#### **3.4.2.2 Komplikace**

Tento způsob zavádění zlatých zrn do prostaty lze označit za poměrně bezpečný a snadno proveditelný, v několika případech však dochází k řadě komplikací. Jak dokládá studie dle Escudera et al. komplikace se objevily u 23,1 % z celkového počtu 126 zkoumaných pacientů s 3-4 implantovanými markery do prostaty. Komplikace se u 8 pacientů (6,4 %) projeví lokálně omezeným rektálním krvácením, 6 pacientů (4,8 %) mělo mírné bolesti v pánvi, u 4 pacientů (3,2 %) došlo k infekci močových cest a 2 pacienti (1,6 %) dostali zánět prostaty. Došlo i ke ztrátě implantovaných zlatých zrn, kdy 7 pacientů (5,5 %) ztratilo 1 zavedené zrno, a u 2 pacientů (1,6 %) došlo ke ztrátě 2 zavedených zrn. Žádný pacient neměl projevy hematurie. [23]

Před samotným zákrokem je třeba provést předchozí vyšetření srážlivosti krve, popřípadě je nutná její úprava aby nedošlo k vážným krvácivým stavům. Po implantaci může dojít k již výše zmíněnému otoku prostaty, či lokálnímu zánětu, který se projevuje jako odezva tkáně na cizí těleso. Kvůli zamezení riziku infekce jsou pacientovi podány antibiotika.

### **3.4.2.3 Kontraindikace**

Z důvodů zamezení případných krvácivých komplikací se implantace zlatých zrn do prostaty neprovádí, pokud je pacient dlouhodobě léčen antikoagulancii. Je možné, že se pacient rozhodne nepodstoupit tento zákrok. Jestliže se pacient takto rozhodne, volí se jiná alternativa verifikace polohy prostaty za pomoci jiných metod IGRT bez implantovaných zlatých zrn (např. CBCT). To ale neplatí při ozáření pomocí kybernetického nože (CyberKnife), které nelze provést bez zavedených zlatých zrn. Tento přístroj generuje velmi tenký svazek záření a nepřetržitě sleduje polohu prostaty a automaticky upravuje pozice pacienta, což bez zlatých zrn implantovaných v prostatě není možné. [23]

### **3.4.3 kV CBCT**

Kilovoltážní CT kuželovým svazkem (kV cone-beam CT – kV CBCT) je další možnou formou jak provést IGRT karcinomu prostaty. Využívá stejné technické soustavy jako kV zobrazení. Během provedení rotace gantry o 180°-360° pořizuje kuželovým svazkem sérii snímků v pravidelných intervalech (např. na jeden stupeň rotace pořídí jeden snímek). Získávání snímku trvá v řádech desítek sekund a podobným rekonstrukčním algoritmem se jako u diagnostického CT získá z několika stovek snímků trojrozměrný obraz ozařované oblasti. Kvalita vzniklého CBCT obrazu ve srovnání s klasickým diagnostickým CT je nižší, avšak dostatečná pro přesnou lokalizaci a identifikaci měkkých tkání a orgánů. Verifikaci pomocí CBCT je možné provádět při každé frakci ozáření, nebo po sérii několika ozáření (5-10) za pomoci adaptivní radioterapie, kdy se podle zjištěné chyby při nastavení plán upravuje. Díky této metodě je možné manuálně třídimenzionálně srovnávat polohu prostaty na aktuálních verifikačních CBCT snímcích a s polohou prostaty na sérii CT snímků pořízených plánovacím CT. Tak jako u výše zmíněných metod se korekce nepřesnosti nastavení provádí automatickým posunem stolu. Hlavní výhodou oproti portálovému zobrazení a kV/MV zobrazení je možnost zobrazení měkkých tkání jako je prostata, močový měchýř a rektum. Nevýhodou CBCT může být mírná radiační zátěž pro pacienta a větší časová zátěž pro personál. [18, 24]

## **3.5 Hodnocení přesnosti nastavení IGRT**

### **3.5.1 On-line a off-line hodnocení**

Každé pracoviště, které provádí techniky IGRT má vypracované v rámci místních radiologických standardů postupy a algoritmy pro hodnocení přesnosti nastavení. Historicky, před zavedením metody tzv. on-line korekce před každou frakcí, se používaly

metody off-line. Ty byly pro praxi využívány tak, že se jednou týdně provádělo portálové zobrazení a hodnotila se přesnost nastavení na kostěné struktury. Pokud byly zaznamenávány odchylky tzv. náhodné, tedy odchylky různými směry a různých velikostí, bylo nutné zvětšit lem CTV-PTV pro nepřesnosti nastavení (set-up margin). Pokud byla zaznamenána opakovaná odchylka přibližně stejné velikosti a stejným směrem, pak se jednalo o odchylku tzv. systematickou. V praxi se korigovala tak, že proběhla simulace a nové zakreslení izocentra pomocí značek na pacientovi.

S příchodem možnosti on-line korekce se většinou preferuje tento přístup, jehož nespornou výhodou je možnost úpravy polohy před každou frakcí radioterapie. I při využívání on-line hodnocení se ovšem hodnotí velikost náhodné i systematické odchylky ve všech směrech. Důvodem je jednak udržování značek na pacientovi pro případ, že by došlo k výpadku (poruše) on-board imaging systému a my bychom byli nuceni pacienta nastavovat jen s pomocí značek na laser. Analýza těchto dat je nutná i pro obecnější hodnocení využívání těchto metod. Proto je výhodou druhé čtení a vyhodnocování nastavovaných hodnot metodou off-line.

### **5.3.1 Off-line adaptivní radioterapie**

Zvláštní formou protokolu je tzv. off-line adaptivní radioterapie. Při této formě IGRT se provádí zpočátku IGRT denně a následně, např. po úvodních 4 až 5 frakcích, je provedena analýza a je vyhodnocen výskyt náhodných a systematických chyb nastavení pacienta. Na základě velikosti náhodné odchylky je upraven lem pro CTV-PTV. Na základě systematické odchylky je provedena resimulace isocentra. Poté se provádí obvykle kontrola nastavení již přibližně jednou týdně. Tento způsob i přes menší radiační zátěž a menší vytíženost pro personál není doporučováno pro IGRT karcinomu prostaty kvůli poměrně vysoké předepsané dávce na oblast prostaty a snaze minimalizace lemu pro nepřesnosti nastavení.

## PRAKTICKÁ ČÁST

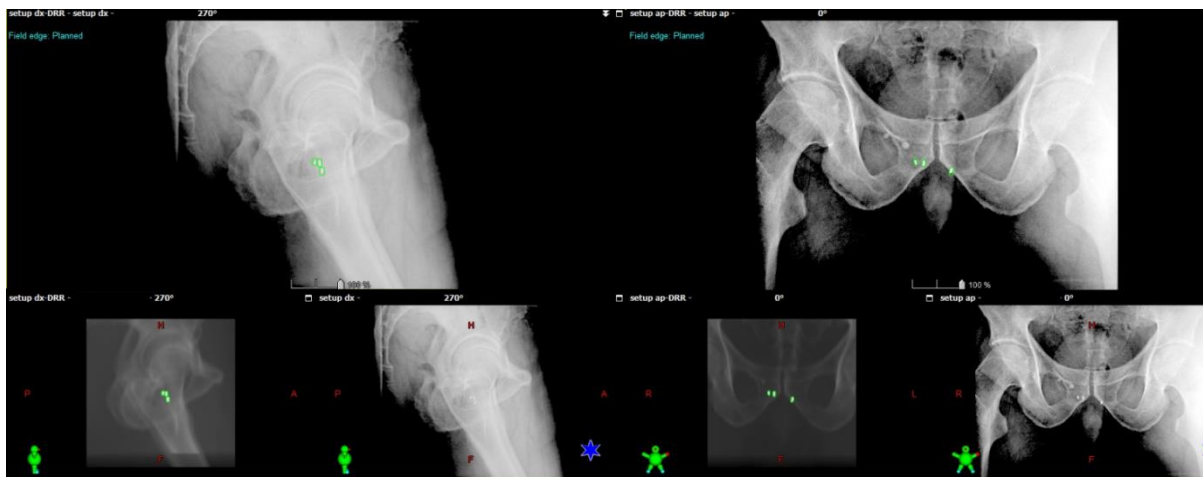
V této části práce budu porovnávat metodu kilovoltážních snímků s metodou kV CBCT u dvou pacientů s karcinomem prostaty. U těchto metod bude jako hlavní zhodnocena přesnost nastavení pozice pacienta při jednotlivých frakcích ozařování. Zhodnocena bude i časová náročnost a dávky přídatného kilovoltážního záření u obou použitých metod. Pacient, u kterého byla použita metoda kilovoltážních snímků, měl zavedená zlatá zrna do prostaty, nastavování s verifikací pozice pacienta proto probíhalo na implantované markery. Pacient s použitou metodou CBCT byl bez implantovaných zlatých zrn a nastavování s verifikací pozice probíhalo srovnáním prostaty na prostatu.

Sběr dat, informací a popisů provedení metod mi byl poskytnut ve Fakultní nemocnici Hradec Králové na Klinice onkologie a radioterapie.

### 1. Pacient ozařován pomocí techniky kV snímků

U muže ve věku 65 let byl diagnostikován adenokarcinom prostaty. Pro jeho léčbu byla zvolena zevní radioterapie technikou radioterapie s modulovanou intenzitou a simultánním integrovaným boostem do dávky 78 Gy na oblast prostaty a 72,15 Gy na oblast baze semenných váčků, vše v 39 frakcích (frakcionace 5 - krát týdně po 2,0 Gy, resp. 1,85 Gy na frakci) na urychlovači Clinac 2100 C/D firmy Varian vybaveném technikou IGRT. U pacienta byla pro ozařování vybrána jako vhodná metoda verifikace přesnosti nastavení PTV technika pomocí kV snímků se zaměřením pozice na implantovaná zrna do prostaty.

Po pečlivém seznámení s výkonem zavedení markerů do prostaty, s jeho výhodami i riziky, pacient na samotný výkon přistoupil a svůj souhlas potvrdil podpisem. Vlastní zavedení markerů probíhalo při hospitalizaci na brachyterapeutickém sálku ve spinální anestezii transperineální cestou pod kontrolou transrektálního ultrazvuku podobným způsobem, jako se dělá zavedení intersticiální brachyterapie. Zavádění zlatých markerů do prostaty provádí radiační onkolog týden před plánovacím CT. Do prostaty byla zavedena tři zlatá zrna (viz. Obrázek 7). Na levé straně v rovině laterální, kdy byl snímek pořízen z úhlu 270°, a na pravé straně v rovině předozadní se snímkem pořízeným z úhlu 0°.



**Obrázek 7 Rozložení zrn v prostatě na kontrolních kV snímcích<sup>9</sup>**

Při plánovacím CT měl pacient již zafixovány dolní končetiny pomocí univerzální fixační podložky (viz. Obrázek 8). Pacient ležel v poloze supinační na zádech se zafixovanými dolními končetinami. V oblasti pánve byly na tělo pacienta označeny nulové body pomocí kontrastních kovových značek, které jsou dobře viditelné na všech snímcích. Po provedení plánovacího CT bylo rovnou definováno isocentrum v oblasti prostaty. Vypočítaným posunem stolu od nulových bodů byly získány parametry izocentra v souřadnicovém systému x, y, z (Vrt, Lng, Lat) a ty byly za pomoci laserového systému v CT vyšetřovně zakresleny na tělo pacienta. Po zakreslení jednotlivých objemů (CTV, PTV, rizikové orgány) byl radiologickým fyzikem připraven ozařovací plán. Po revizi plánu radiačním onkologem byl plán odsouhlasen a signován onkologem i fyzikem. Fyzikem pak byla všechna data převedena do verifikačního systému pro vlastní ozařování.



**Obrázek 8 Fixační podložka dolních končetin<sup>10</sup>**

<sup>9</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

<sup>10</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]



Před první aplikací dávky záření se provedlo nastavení pacienta na značky pomocí laserového systému v ozařovně pro ověření zobrazení pomocí dvou ortogonálních kilovoltážních snímků. Lékař porovnal vzniklé snímky s referenčními snímky z plánovacího CT, na kterém musí být kontrastní markery předem zvýrazněny. Odchytku nastavení všech tří markerů na obou dvojicích snímků pak korigoval pomocí počítače, který automaticky převedl správnou korekci stolu v daných osách na ozařovně, tedy opravil pozici pacienta do požadované polohy. Poté co lékař uznal, že je poloha bezchybná aplikovala se první dávka léčby zářením.

Údaje o poloze ozařovacího stolu z prvního nastavení radiologický asistent uložil do systému. Těmito údaji se před každou frakcí řídili radiologičtí asistenti při nastavování polohy pacienta před každou frakcí. Verifikace se prováděla v režimu online před každým ozářením pomocí dvou ortogonálních kV snímků pořízených na oblast pánve, na kterých se pomocí polohy implantovaných markerů v prostatě zrekonstruovala pozice pacienta v prostoru.

## **2. Pacient ozařován pomocí techniky kV CBCT**

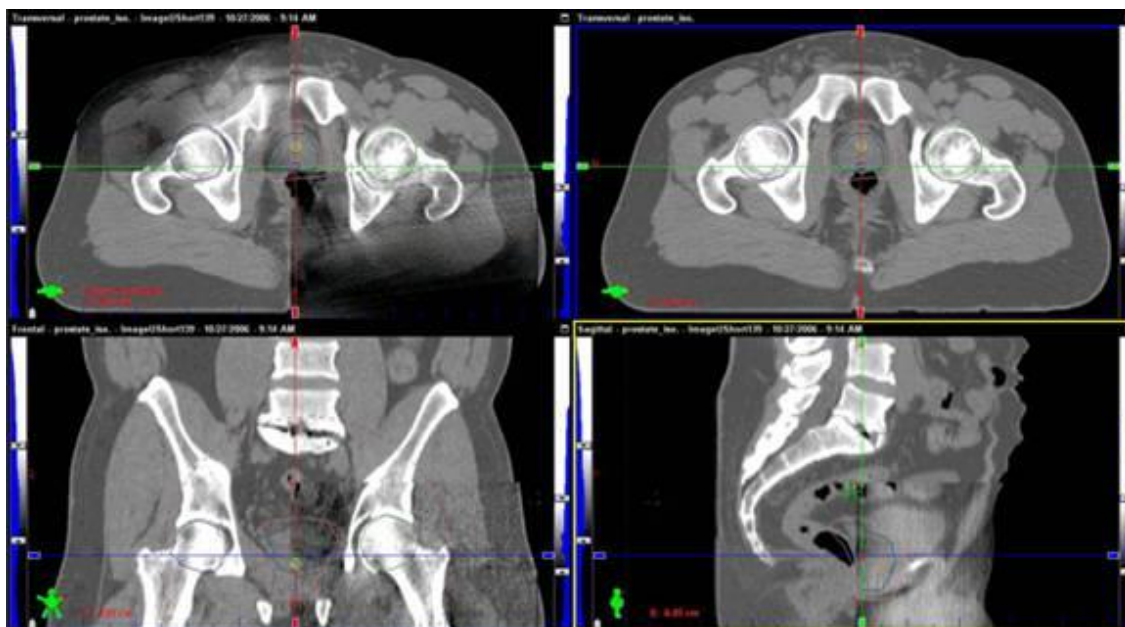
Druhým pacientem, kterému byl diagnostikován adenokarcinom prostaty, byl muž ve věku 73 let. Pro jeho léčbu byla opět zvolena zevní radioterapie technikou radioterapie s modulovanou intenzitou a simultánním integrovaným boostem do dávky 78 Gy na oblast prostaty a 72,15 Gy na oblast baze semenných váčků, vše v 39 frakcích (frakcionace 5 – krát týdně po 2,0 Gy, resp. 1,85 Gy na frakci), na urychlovači Clinac 2100 C/D firmy Varian vybaveném technikou IGRT. Na rozdíl od první kasuistiky byla u tohoto pacienta pro ozařování vybrána jako vhodná metoda verifikace kilovoltážní CT s kuželovým svazkem se zaměřením na měkké tkáně, kdy se kontrolovala poloha prostaty na aktuálních verifikačních CBCT snímcích s polohou prostaty na sérii CT snímků z plánovacího CT.

Pacient při plánovacím CT měl stejné podmínky jako pacient s implantovanými zrny do prostaty. Byl fixován univerzální podložkou dolních končetin ve stejné supinační poloze na zádech. Označení nulových bodů a získání parametrů izocentra probíhalo stejným způsobem jako u pacienta s markery v prostatě. Radiologický fyzik poté připravil ozařovací plán podle stejných parametrů.

Před první frakcí se provedly téměř totožné výkony jako před první frakcí u pacienta s implantovanými markery, s tím rozdílem že se posun prováděl na měkké tkáňové struktury tedy na prostatu a semenné váčky. Verifikace probíhala v režimu online matchingu před každou frakcí pomocí zobrazení CBCT. Lékař porovnával plánovací CT s CBCT pořízené kilovoltážní soustavou pomocí fúze obou CT obrazů. Při kontrole pozice pacienta nejprve

vyrovnal kontury kostěných struktur a následně poupravil posunem na měkké tkáně, tedy na prostatu. Výhodou na CBCT byla přítomnost kalcifikace v oblasti prostaty. Odchytku mezi oběma CT obrazy korigoval nejdříve na počítači, jenž následně převedl vzniklý rozdíl v posun ozařovacího stolu v ozařovně v definitivní korekci.

Nahoře na levé straně na obrázku (Obrázek 9) je zobrazeno vyrovnání polohy pacienta ve srovnání se snímky z plánovacího CT s ohledem na měkké a kostěné struktury. Nahoře vpravo je snímek z CBCT v rovině transverzální, vlevo dole v rovině frontální a vpravo dole v rovině sagitální.



Obrázek 9 CBCT snímky provedené u pacienta s karcinomem prostaty <sup>11</sup>

<sup>11</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

### 3. Přesnost nastavení pozice pacientů

Při nastavování pozice je požadovaná co největší přesnost, odchylka by se tedy hodnotou měla blížit co nejvíce nule. Proto není tolik důležité, zda se hodnoty pohybují v kladných či záporných hodnotách, pracoval jsem tedy s absolutními hodnotami. U pacienta se zavedenými zlatými zrny do prostaty byla předepsána celková dávka 78 Gy na prostatu v 39 frakcích během 8 týdnů. Za použití metody kV snímků byly odchylky pozice ozařovacího stolu (v cm) získávány v osách vertikální (Vrt), longitudinální (Lng) a laterální (Lat) při jednotlivých frakcích (viz. Tabulka 3). Ve všech třech osách jsem vypočítal průměr absolutních hodnot odchylek pro lepší zhodnocení přesnosti nastavení pozice pacienta. Ve vertikální ose byla průměrná hodnota odchylky ze všech frakcí 0,19 cm. V ose longitudinální byla průměrná hodnota odchylky ze všech frakcí 0,18 cm. V ose laterální byla průměrná hodnota odchylky ze všech frakcí 0,44 cm.

**Tabulka 3 Odchylky pozice u pacienta s použitou metodou kV snímků během 38 frakcí (odchylka před první frakcí nehodnocena, využita jako simulace)<sup>12</sup>**

Frakce	Vrt	Lng	Lat	Frakce	Vrt	Lng	Lat
1	-0.5	+0.6	+0.5	20	0.0	-0.1	+0.1
2	+0.2	-0.2	0.0	21	-0.6	-0.2	+0.3
3	-0.5	-0.3	+0.1	22	-0.7	+0.1	+0.9
4	0.0	-0.4	+0.9	23	+0.1	+0.1	+1.1
5	+0.2	-0.1	-0.1	24	-0.1	+0.2	+1.0
6	+0.3	-0.3	+0.2	25	-0.2	0.0	+0.4
7	-0.1	-0.3	-0.2	26	-0.1	+0.1	+0.6
8	+0.2	-0.7	+0.2	27	-0.1	+0.2	+0.9
9	0.0	+0.2	+0.4	28	+0.1	+0.2	+0.4
10	-0.1	+0.3	-0.3	29	+0.3	0.0	+0.6
11	-0.1	-0.1	+0.2	30	0.0	-0.1	+0.9
12	-0.1	+0.2	-0.2	31	-0.1	0.0	+0.4
13	-0.1	+0.1	+0.5	32	0.0	-0.1	0.0
14	+0.1	0.0	+0.1	33	+0.1	0.0	+0.3
15	-0.3	-0.1	+0.6	34	+0.1	+0.1	+0.1
16	-0.5	+0.2	+0.7	35	+0.2	+0.1	+1.0
17	-0.1	+0.3	+0.4	36	+0.2	0.0	+0.2
18	0.0	-0.2	+0.7	37	-0.2	-0.1	0.0
19	+0.2	-0.4	-0.7	38	+0.3	-0.2	-0.4

<sup>12</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

U pacienta bez implantovaných markerů za použití metody kV Cone Beam CT byla celková dávka 78 Gy na prostatu rozložena do 39 frakcí během 8 týdnů. Odchytky (v cm) byly získávány před každou frakcí ozařování ve vertikální (Vrt), longitudinální (Lng) a laterální (Lat) ose (viz. Tabulka 5). Průměr absolutních hodnot odchylek pro lepší zhodnocení přesnosti nastavení pozice pacienta jsem vypočítal ve všech osách i u pacienta bez implantovaných markerů. Průměrná hodnota odchylky ze všech frakcí byla v rovině vertikální 0,31 cm, v rovině longitudinální 0,22 cm a v laterární rovině byla 0,45 cm.

**Tabulka 4 Odchytky pozice u pacienta s použitou metodou kV CBCT během 39 frakcí<sup>13</sup>**

Frakce	Vrt	Lng	Lat	Frakce	Vrt	Lng	Lat
1	+ 0.1	- 0.4	- 0.2	21	+ 0.3	- 0.5	+ 0.4
2	+ 0.6	0.0	+ 0.4	22	- 0.8	+ 0.5	+ 1.3
3	+ 0.3	- 0.6	+ 0.5	23	- 0.6	- 0.6	+ 0.7
4	+ 0.2	0.0	- 0.1	24	0.0	- 0.3	+ 0.9
5	+ 0.1	- 0.1	+ 0.6	25	0.0	- 0.4	+ 1.2
6	+ 0.5	0.0	+ 0.3	26	- 0.1	- 0.2	+ 0.6
7	+ 0.7	- 0.1	0.0	27	+ 0.5	+ 0.1	+ 0.1
8	+ 0.1	0.0	+ 0.6	28	+ 0.1	- 0.1	+ 0.2
9	- 0.2	- 0.3	+ 0.2	29	- 0.2	- 0.1	+ 0.8
10	+ 0.5	0.0	- 0.4	30	+ 0.6	- 0.2	+ 0.3
11	+ 0.3	+ 0.2	+ 0.6	31	- 0.2	+ 0.1	- 0.2
12	+ 0.1	+ 0.5	- 0.3	32	+ 0.3	- 0.1	- 0.2
13	0.0	0.0	+ 0.1	33	+ 0.4	0.0	+ 0.2
14	+ 0.2	0.0	+ 1.0	34	+ 0.1	+ 0.1	- 0.2
15	+ 0.2	- 0.1	+ 0.8	35	+ 0.5	0.0	+ 0.1
16	+ 0.5	+ 0.2	+ 0.6	36	+ 0.4	- 0.2	+ 0.1
17	+ 0.8	0.0	+ 0.1	37	+ 0.4	- 0.3	- 0.4
18	+ 0.2	- 0.6	+ 0.6	38	+ 0.2	- 0.2	- 0.2
19	+ 0.5	- 0.4	+ 0.3	39	- 0.2	- 0.9	- 0.3
20	- 0.1	+ 0.3	+ 1.3				

<sup>13</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

V následujících dvou tabulkách jsou uvedeny četnosti hodnot získaných odchylek v intervalech 0 – 0,3 cm; 0,3 – 0,6; > 0,7 cm ve všech třech rovinách.

**Tabulka 5 Výskyt odchylek v daných intervalech při použití kV snímků<sup>14</sup>**

65 let se zrny	Odchylka [cm] 0 - 0.3	Odchylka [cm] 0.4 - 0.6	Odchylka [cm] > 0.7
Vrt	33	4	1
Lng	34	3	1
Lat	17	11	10

U pacienta s implantovanými zrny v prostatě se odchylky v nastavení, za použití kV snímků, pohybovaly takto (viz. Tabulka 5):

V rovině vertikální se nacházelo 33 hodnot z 38 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 86,84 %; 4 hodnoty z 38 se nacházely v rozmezí 0,4 – 0,6 cm, tedy 10,53 %; 1 hodnota z 38 se nacházela v rozmezí > 0,7 cm, tedy 2,63 %.

V rovině longitudinální se nacházelo 34 hodnot z 38 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 89,47 %; 3 hodnoty z 38 se nacházely v rozmezí 0,4 – 0,6 cm, tedy 7,89 %; 1 hodnota z 38 se nacházela v rozmezí > 0,7 cm, tedy 2,63%.

V rovině laterální se nacházelo 17 hodnot z 38 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 44,74 %; 11 hodnot z 38 se nacházelo v rozmezí 0,4 – 0,6 cm, tedy 28,95 %; 10 hodnot z 38 se nacházelo v rozmezí > 0,7 cm, tedy 26,32 %.

**Tabulka 6 Výskyt odchylek v daných intervalech při použití kV CBCT<sup>15</sup>**

73 let bez zrn	Odchylka [cm] 0 - 0.3	Odchylka [cm] 0.4 - 0.6	Odchylka [cm] > 0.7
Vrt	24	12	3
Lng	29	9	1
Lat	20	11	8

U pacienta bez implantovaných zrn se odchylky v nastavení, za použití CBCT, pohybovaly takto (viz Tabulka 6):

V rovině vertikální se nacházelo 24 hodnot z 39 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 61,54 %; 12 hodnot z 39 se nacházelo v rozmezí 0,4 – 0,6 cm, tedy 30,77 %; 3 hodnoty z 39 se nacházely v rozmezí > 0,7 tedy 7,69 %.

<sup>14</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

<sup>15</sup> Fakultní nemocnice Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie [cit. 2015-04-13]

V rovině longitudinální se nacházelo 29 hodnot z 39 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 74,36 %; 9 hodnot z 39 se nacházely v rozmezí 0,4 - 0,6 cm, tedy 23,08 %; 1 hodnota z 39 se nacházela v rozmezí > 0,7 tedy 2,56 %

V rovině laterální se nacházelo 20 hodnot z 39 v rozmezí 0 – 0,3 cm, tedy 51,28 %; 11 hodnot z 39 se nacházelo v rozmezí 0,4 – 0,6 cm, tedy 28,21 %; 8 hodnot z 39 se nacházelo v rozmezí > 0,7 cm, tedy 20,51 %.

Pro IGRT se na jednotlivých pracovištích využívají místní protokoly pro hodnocení systematických a náhodných chyb nastavení pozice pacienta. Chyby v nastavení je možné vyhodnocovat v režimu on-line či off-line. Při online verifikaci lze získat a vyhodnotit informace po denním zobrazení, před každou frakcí je tak možné jednoduše kompenzovat odchylky pomocí předem daných limitů. Tento režim umožňuje zamezit výskyt chyb téměř na minimální hodnoty. Požaduje ale vyšší nároky na personál a přináší vyšší radiační zátěž pro pacienta. Při off-line verifikaci jsou pořízeny IGRT snímky ale korekce zjištěných odchylek se neprovádí ihned, ale zpětně. Při off-line hodnocení ovšem chybí možnost úpravy aktuální polohy. Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové se využívá kombinace obou metod – nastavení on-line s aktuální úpravou polohy a následně druhé čtení metodou off-line.

#### **4. Časová náročnost a přídatné dávky záření u obou metod**

U obou použitých metod jsem porovnal časovou náročnost pořízení kontrolních snímků a množství přídatného kilovoltážního záření. Při obrazem řízené radioterapii za použití metody dvou ortogonálních kV snímků se před každou frakcí vytvoří rtg snímek, na kterém se podle implantovaných zrn v prostatě upravuje poloha pacienta. Vytvoření snímku i s vysunutím rentgenky a detektoru trvá přibližně 30 vteřin a ani pro pacienta ani personál nepředstavuje nijak velké zdržení. Za použití metody kV snímku s implantovanými zlatými zrn je třeba pamatovat z hlediska časové náročnosti také na přípravu a samotný výkon zavedení zrn do prostaty, která probíhá před začátkem celého procesu léčby zářením. U obrazem řízené radioterapie za použití metody CBCT se před každou frakcí provádí CT kuželovým svazkem pro získání série snímků, na kterém se se podle polohy měkkých tkání upravuje poloha pacient. Samotné CT, kdy hlavice urychlovače rotuje kolem pacienta, trvá zhruba 30 – 40 sekundy. Další čas ovšem zabere příprava CBCT, výpočet CBCT obrazu a následná analýza polohy měkkých tkání na CBCT ve srovnání s daty na vstupním CT. Proto je na zhotovení CBCT snímků a jejich následnou analýzu potřeba čas přibližně 3-5 minut. Nevýhodou CBCT metody je i nutná přítomnost lékaře pro analýzu CBCT dat. Nastavení IGRT s využitím zlatých zrn provádí radiologický asistent samostatně.

Pořízení jednoho páru kV snímků před každou frakcí představuje přídatnou kV zátěž zářením pro pacienta o 0,7 mSv. Použitím metody CBCT na oblast pánve je zátěž zářením zhruba 2,5 mSv. Při použité metodě kV snímků se před každou frakcí (bylo jich 39) pořídili dva ortogonální snímky a celková přídatná dávka kV záření tedy byla zhruba 27,3 mSv. Při použití metody CBCT se provedlo 39 frakcí, kdy se kontrola pomocí CBCT snímku prováděla pokaždé před samotným ozářením, celková přídatná dávka kV záření se tak pohybovala kolem 97,5 mSv.

## DISKUZE

Radioterapie v poslední době zažívá velký technologický pokrok, kdy se do praxe zavádějí nové, ještě účinnější metody pro lepší aplikaci dávky záření tam kam je požadováno. Nové metody se zaměřují zejména na šetření okolních zdravých tkání, jako IMRT, které již velmi přesně modelují rozložení dávky dle intenzity záření. Tuto snahu co nejvíce zpřesnit aplikovanou dávku záření a zamezit nadměrnému ozařování okolních tkání ještě zlepšuje metoda obrazem řízené radioterapie, která umožňuje velice přesně verifikovat nastavení pacienta a samotné prostaty před každou frakcí ozařování. V případě IGRT se nejedná o samostatnou ozařovací techniku, ale o metodu vylepšující 3D-CRT a IMRT. Umožňuje zmenšit bezpečnostní lem, což napomáhá k redukci ozařovaného objemu a tím se šetří okolní tkáně (v tomto případě zejména rektum a močový měchýř). IGRT tak zlepšuje kvalitu léčby zářením a zvyšuje její bezpečnost.

V praktické části jsou u konkrétních pacientů popsány metody hodnocení pozice plánovacího cílového objemu u pacienta s karcinomem prostaty indikovaným k radikální radioterapii pomocí kV snímků a CBCT a jsou porovnány z hlediska přesnosti nastavení pozice prostaty, časové a technické náročnosti a přídatné dávky kilovoltážního záření. Zavedené metody a algoritmy IGRT na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové plynuly z vyhodnocování dat a zkušeností od předchozích pacientů. Při zahájení využívání kontrastních zlatých markerů v rámci IGRT prostaty byla na tomto pracovišti hodnocena přesnost IGRT s pomocí nastavení na kostěné struktury a na kontrastní zlaté markery. Přesnost oběma metodami byla hodnocena metodou CBCT a data byla vyhodnocována off-line, tedy mimo vlastní ozařování. Uvedené hodnocení potvrdilo zvýšenou přesnost ozáření prostaty při použití kontrastních zlatých markerů a možnost snížení lemu CTV-PTV z 10 mm na 7 mm. Pokud by probíhalo IGRT s nastavováním pouze na kostěné struktury, bylo by nutné minimální lem 10 mm ponechat. [25, 26]

V rámci vlastního pozorování v praktické části ve všech hodnocených parametrech byly u obou pacientů odchylky přibližně shodné. Nejvýznamnější byly odchylky ve směru laterálním, a to průměrně 0,44 cm při metodě kV-kV a 0,45 cm při metodě CBCT, proti nastavení na značky bez využití IGRT metody. Ještě významnější je zřejmě hodnocení četnosti nepřesnosti nastavení. Při využití kV-kV zobrazení byla odchylka větší než 7 mm zaznamenána desetkrát, při využití CBCT zobrazení osmkrát. Jde sice o hodnocení pouze dvou pacientů, ale je možné, že tato odchylka může být působena rotací pacienta položeného na stole kolem longitudinální osy. Při hodnocení typu odchylek jsem nenašel žádnou



významnou systematickou chybu, která by vedla k překreslení pacienta. Jedná se tedy pravděpodobně o chyby náhodné.

Z hlediska celkové délky jednoho ozařování pro pacienta neusuzují použití metody IGRT jako zdlouhavé či nevýhodné pro použití kvůli možnému zdržení, neboť se jedná maximálně o prodloužení v řádu minut. Z pohledu personálu se jedná o kontrolu taktéž poměrně rychlou a nenáročnou. Zdržení z důvodů provedení některé z IGRT metod není významné, pokud se vztáhne k délce celého ozáření a pobytu na ozařovně.

V porovnání z hlediska přídavné dávky kV záření vychází lépe pořízení dvou kV snímků před každou frakcí, které se pohybuje v rámci celé radioterapie zhruba kolem 27,6 mSv. Pořízení snímků pomocí CBCT před každou frakcí se pohybuje v rámci celé radioterapie kolem 97,5 mSv. Při použití CBCT pacient tedy obdrží více než 3,5 krát větší množství přídavného záření než při použití dvou ortogonálních kV snímků. Ale zátěž, kterou metody IGRT pro pacienta navíc přinášejí, je v porovnání s celkovou dávkou, kterou pacient obdrží během celé radioterapie, minimální.

Technika IGRT nejen přispívá k přesnějšímu nastavení pacienta, ale také díky ní je možné snížit nežádoucí účinky po samotné radioterapii. To dokazuje studie dle Koka et al., kteří zkoumali výskyt pozdní gastrointestinální a pozdní genitourinární toxicity u pacientů s karcinomem prostaty. Z celkového počtu 554 zkoumaných pacientů bylo 243 ozařováno dávkou 78 Gy, kteří měli zavedené kontrastní značky do prostaty za použití metody IGRT. 311 pacientů bylo ozařováno dávkou 74 Gy bez zavedených kontrastních značek za použití IGRT. Ze studie vyplývá, že riziko pro vznik pozdní gastrointestinální toxicity u pacientů ozařovaných metodou IGRT bez implantovaných markerů je 3,66 vyšší než u pacientů s implantovanými markery. Riziko pro vznik pozdní genitourinární toxicity bylo u obou skupin stejné, ale pacienti ozařování se zavedeným markery vykazovali u genitourinární toxicity rychlejší zotavení. Přednosti IGRT dokazuje i studie dle Sveistrupa et al., kteří porovnali metodu obrazem řízenou radioterapie s modulovanou intenzitou (IG-IMRT) za denní kontroly polohy pacienta pomocí vzniklých obrazů s metodou 3D konformní radioterapie (3D-CRT) bez denní kontroly pomocí obrazů. Z celkového počtu 503 pacientů s karcinomem prostaty bylo 115 léčeno pomocí metody 3D-CRT dávkou 76 Gy a lemem PTV 1 – 2 cm. 388 pacientů bylo léčeno pomocí metody IG-IMRT dávkou 78 Gy lemem PTV 5 – 7 mm. Z výsledků studie vyplývá, že riziko pro vznik 2. a vyššího stupně gastrointestinální toxicity mělo 57,3 % pacientů ozařovaných metodou 3D-CRT a 5,8% pacientů ozařovaných metodou IG-IMRT. Riziko pro vznik 2. a vyššího stupně genitourinární toxicity mělo 41,8 % pacientů s 3D-CRT a 29,7 % s IG-IMRT. Rozdíly ve vzniku toxicity mohou být přisuzovány

kombinaci techniky IMRT s redukcí dávky na rizikové orgány, denní obrazové kontrole a snížení lemu. Technika IGRT má tedy své neodepsatelné přednosti. [27, 28]

Kvůli přínosům v podobě kvalitnější léčby a přesnějšího zaměření záření, které IGRT přináší, by mělo být součástí každého oddělení radiační onkologie a stát se jejím standardem. Věřím, že v průběhu dalších let tomu tak skutečně bude.

## Závěr

Karcinom prostaty je onemocnění s velmi vysokou incidencí u mužů staršího věku. Jedná se o druhý nejčastější typ karcinomu u mužů. Radikální radioterapie je vedle chirurgického výkonu základní kurativní modalitou v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Přestože brachyterapie karcinomu prostaty nabývá na významu, normofrakcionovaná zevní radioterapie zůstává standardem radioterapie karcinomu prostaty. U karcinomu prostaty dosud platí předpoklad, že vyšší lokální kontrola onemocnění je spojena s vyšší aplikovanou dávkou. Bohužel vysoké dávky radioterapie jsou spojeny s akutní a zejména pozdní toxicitou, která naopak může zhoršovat kvalitu života. Cestou pro snížení radiační zátěže pro okolní zdravé orgány (zejména pro sliznici rekta) je jednak využívání radioterapie s modulovanou intenzitou, která dokáže šetřit tkáň v oblasti konkvavit PTV, a jednak zmenšování lemu CTV-PTV pro nepřesnosti nastavení. Zmenšení tohoto lemu však znamená minimalizovat nepřesnosti nastavení plánovacího cílového objemu. Radioterapie řízená obrazem slouží k ověření přesnosti nastavení PTV na lineárním urychlovači a umožňuje korigovat polohu pacienta před každou frakcí záření. Díky tomu je možné snížit lem CTV-PTV, což je cestou ke snížení pozdních nežádoucích účinků radioterapie při zachované léčebné účinnosti.

V předložené práci jsou uvedené hlavní dvě možnosti IGRT pro karcinom prostaty. Metoda dvou ortogonálních kilovoltážních snímků s použitím korekce polohy na kostěné struktury je vzhledem k možným pohybům samotné prostaty proti kostěným strukturám nepřesná a proto je tato technologie vhodná s využitím kontrastních markerů, zavedených přímo do prostaty. Její výhodou je pak rychlé nastavení před každou frakcí, nevýhodou je nutnost invazivního přístupu při zavádění markerů. Druhou metodou je využití kV kuželovitého svazku (cone beam CT) před každou frakcí. Výhodou tohoto postupu je neinvazivita a znalost nejen polohy prostaty, ale o polohy a rozsahu rekta a močového měchýře, před každou frakcí. Nevýhodou cone beam CT je zdlouhavější nastavení s nutností přítomnosti lékaře před každou frakcí radioterapie a mírně zvýšená radiační zátěž.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 3. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
2. NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
3. HANKS G., MARTZ K., DIAMOND JJ. *The effect of dose on local control of prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1299–1305
4. RAY Gr, CASSADY Jr, BAGSAW Ma. *Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years experience*. Radiology 1973; 106: 407–418.
5. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
6. KUBECOVÁ, Martina a kol. *Onkologie*. Praha: 3. LF UK, 2011. ISBN 978-80-254-9742-5
7. PACÍK, Dalibor. *Karcinom prostaty pro praktického onkologa, urologa i rodinného lékaře*. 1. vyd. Praha: We make media s r.o., 2007. 69 s. ISBN 978-80-254-0568-0.
8. LUKEŠ, Martin. *Karcinom prostaty*: Urologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Dostupné z: <http://www.urologieprostudenty.cz/uploads/pdf/karcinom-prostaty.pdf>
9. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-151-3 (Galén)
10. ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří, *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, 2. vyd., Grada Publishing a.s., 2004, ISBN 8024708965, 9788024708966, 684 s.
11. THOMPSON, IM., TANGEN, CM., PARADELO, J.. et al. *Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer. A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2006, 296, p. 2329-2335.
12. Kuna, P., Navrátil, L. a kol.: *Klinická radiobiologie*. MANUS, Praha, 2005, 222 s., ISBN 80-86571-09-2
13. GILL, Suki and coll., *Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy*, Radiotion Oncology. 2011, 6:145, dostupné z: <http://www.ro-journal.com/content/6/1/145>
14. ODRÁŽKA, Karel a kol., *Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty*, Ces Urol 2010; 14(3):156-163, dostupné z: <http://www.czechurol.cz/detail.php?stat=398>
15. FELTL, David, CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. 1. Vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8
16. ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří at al. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0

17. VAŇÁSEK, Jaroslav, ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽEL, Martin, KOLÁŘOVÁ, Iveta.  
*Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty*, Klinická onkologie, 2011, 24(5): 361 – 366
18. ODRÁŽKA, Karel, DOLEŽAL, Martin, VAŇÁSEK, Jaroslav. *Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty*, Ces Urol 2010; 14(2):81-91, dostupné z:  
<http://www.czechurol.cz/artkey/cur-201002-0003.php>
19. ODRÁŽKA, Karel, *Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty*, 1. vydání, Galén, Praha, 2002. ISBN 8072621572
20. GUCKENBERGER, Matthias, FLENTJE, Michael. *Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) of Localized Prostate Cancer*, Strahlenter Onkol, 2007;183(2):57-62
21. SOETE, G, VERELLEN, D, STORME, G. *Image Guided Radiotherapy for Prostate Cancer*. Bull Cancer, 2008; 95:374-80
22. KUBEŠ, JIŘÍ. *Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty*, Onkologie 2010; 4(2):79-83.
23. ESCUDERO, Joaquín Ulises Juan at col., *Insertion of Intraprostate Gold Fiducial Markers in Prostate Cancer Treatment*, Nephro-urology monthly, pg. 265-272, dostupné z:  
[http://numonthly.com/?page=article&article\\_id=826](http://numonthly.com/?page=article&article_id=826)
24. BARNEY, Brandon, M. et al., *Image – guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT)*, International Journal of Radiation Onkology, Biology physics, 2011 May 1; 80(1): 301 – 5, dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)00812-6/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)00812-6/fulltext)
25. KASAOVA L, SIRAK I, JANSÁ J, PALUSKA P, PETERA J. *Quantitative evaluation of the benefit of fiducial image-guidance for prostate cancer intensity modulated radiation therapy using daily dose volume histogram analysis*. Technol Cancer Res Treat. 2014;13(1):47-55, dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819493>
26. PALUSKA P, HANUS J, SEFROVA J, ROUSKOVA L, GREPL J, JANSÁ J, KASAOVA L, HODEK M, ZOUHAR M, VOSMIK M, PETERA J. *Utilization of cone beam CT for reconstruction of dose distribution delivered in image-guided radiotherapy of prostate carcinoma - bony landmark setup compared to fiducial markers setup*. J Appl Clin Med Phys. 2013;14(3): 4203, dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652250>
27. KOK, D. et al., *Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology, 2013 May; 107(2):140-6, dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684585>

28. SVEISTRUP, J. et al., *Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image – guided intensity modulated radiotherapy compared do 3D conformal radiotherapy without daily image guidance*, *Radiation Oncology*, 2014 Feb 4;9:44, dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495815>