

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

POSTAVENÍ RADIOTERAPIE U KARCINOMU PROSTATY
BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

autor: ANNA JANDOVÁ

vedoucí práce: prof. MUDr. JIŘÍ ZÁMEČNÍK, CSc.

datum odevzdání práce: 20.srpna 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích, 20. srpna 2007

.....

Anna Jandová

Annotation

The true annual incidence of prostate cancer is the most common cancer in men. Subclinical prostate cancer is common in men >50 years. Screening of healthy men using prostate specific antigen (PSA) testing increases the incidence and lead to overdiagnosis. The effect of screening and early intervention on mortality is not clear and cannot currently be recommended.

Diagnosis

Serum PSA should be measured and digital rectal examination (DRE) performed in patient presenting with urinary symptoms. Prostate biopsy should be considered in men with an abnormal DRE or elevated serum PSA. Prostate biopsy should be performed under transrectal ultrasound (TRUS) guidance, and a minimum of eight cores obtained. The extent of involvement of each core and the Gleason score should be reported.

Staging and risk assessment

General health and comorbidities should be assessed. Clinical T stage should be evaluated by DRE. Pelvic imaging magnetic resonance imaging or computer tomography should be performed before radical treatment when Partin tables indicate >15% risk of nodal involvement. Generally, there is no need for pelvic imaging if PSA <10 and Gleason <7. Bone scintigraphy should be performed if bone metastases are suspected clinically.

Treatment

Patient should be informed of the potential benefits and harms of the different options.

Osnova

1. Současný stav dané problematiky

1.1. Anatomie prostaty

1.2. Epidemiologie karcinomu prostaty

1.3. Etiologie

1.4. Patologie

1.5. Diagnostika karcinomu prostaty

1.5.1. Diagnostika primárního nádoru

1.5.1.1 Digitálně rektální vyšetření

1.5.1.2 Prostatický specifický antigen

1.5.1.3 Transrektální ultrasonografie

1.5.1.4 Biopsie prostaty

1.5.2. Diagnostika rozsahu nádoru

1.5.2.1 Hodnocení rozsahu primárního nádoru

1.5.2.2 Hodnocení lymfatických uzlin

1.5.2.3 Hodnocení regionálních metastáz

1.5.2.4 TNM klasifikace

1.5.2.5 Histopatologický grading

1.5.2.6 Gleasonovo skóre

1.5.2.7 Rozdělení do jednotlivých stádií

1.6 Léčba karcinomu prostaty

1.6.1 Chirurgická léčba

1.6.1.1 Radikální prostatektomie

1.6.1.2 Transrektální radikální prostatektomie

1.6.2 Radioterapie

1.6.2.1 Kurativní zevní radioterapie

1.6.2.1.1 Komformní radioterapie

1.6.2.1.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření

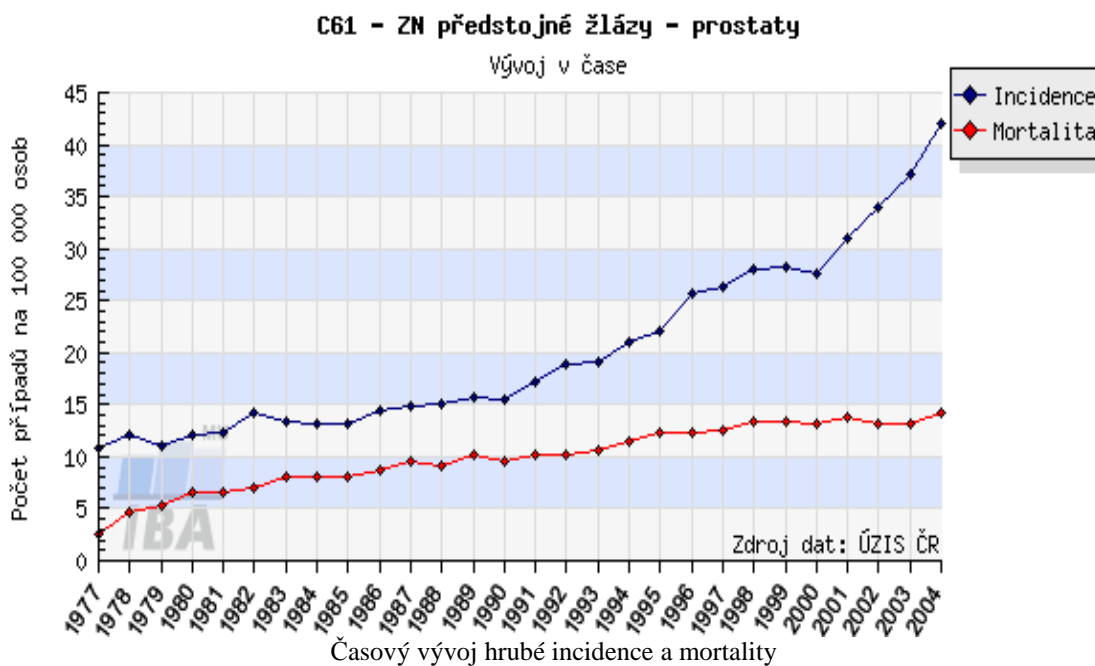
1.6.2.2 Paliativní radioterapie

1.6.2.3 Brachyradioterapie

- 1.6.3 Hormonální terapie
 - 1.6.3.1 Orchiektomie
 - 1.6.3.2 Antiandrogeny
 - 1.6.3.3 LH-RH analoga
 - 1.6.3.4 Totální androgenní blokáda
 - 1.6.3.5 Estrogenové preparáty
- 1.6.4 Chemoterapie
- 2. Cíle práce a hypotézy
 - 2.1 Cíle práce
 - 2.2 Hypotéza
- 3. Metodika práce
- 4. Výsledky práce
 - 4.1 Ústav radiační onkologie FN Bulovka
 - 4.2 Radioterapeutická klinika FN Ostrava
 - 4.3 Krajská nemocnice Liberec Oddělení radiační klinické onkologie
 - 4.4 Karlovarská krajská nemocnice Karlovy Vary a.s., Onkologické oddělení Cheb
 - 4.5 Masarykův onkologický ústav Brno
 - 4.6 Doporučený postup léčby karcinomu prostaty pro praktické lékaře ČLS JEP
- 5. Diskuze
- 6. Závěr
- 7. Seznam použité literatury
- 8. Klíčová slova
- 9. Přílohy

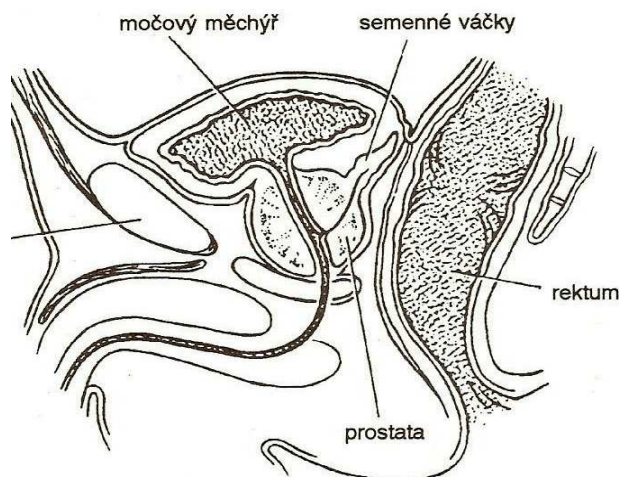
Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším zhoubným nádorem a druhou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění u mužů v řadě vyspělých zemích světa. Zvyšující se výskyt karcinomu prostaty v České republice v posledních letech kopíruje nepříznivý vývoj ve světě. V řadě vyspělých zemích jako je například Švédsko představuje výskyt karcinomu prostaty již více než jednu třetinu všech zhoubných nádorů u mužů. Dle údajů Národního onkologického registru ČR dosáhla v roce 2000 incidence karcinomu prostaty v České republice 54,4/100.000 mužů. Zvýšení incidence je způsobeno zvýšením průměrného věku dožití a zlepšením diagnostických metod. Mortalita z důvodu karcinomu prostaty stoupá poměrně mírněji, díky včasné diagnostice (PSA) a léčebnými úspěchy. V posledních desetiletích udělala medicína velké pokroky a řada dříve neléčitelných chorob byla zcela potlačena nebo je již moderní terapií dobře ovlivnitelná. Bohužel to neplatí zdaleka pro všechny nemoci nebo jejich pokročilejší stádia. Právě toto platí také u pokročilého karcinomu prostaty se vzdálenými metastázami, kdy již úplné vyléčení není možné. Základem úspěchu je včasné odhalení nemoci v počátečním stádiu. ⁽¹⁰⁾



1. Současný stav dané problematiky

1.1 Anatomie prostaty ^(1,3,4)



Obr. č. 1 Sagitální řez pánví

Anatomicky je prostata svalově žláznatý orgán uložený pod močovým měchýřem. Má přibližně kulovitý tvar o velikosti vlašského ořechu, obkružuje prostatickou část močové trubice a intimně naléhá na přední stěnu konečníku. Do prostatické části močové trubice vyúsťují společné vývody varlat a semenných váčků. Prostata je v celém rozsahu kryta pevným pouzdem.

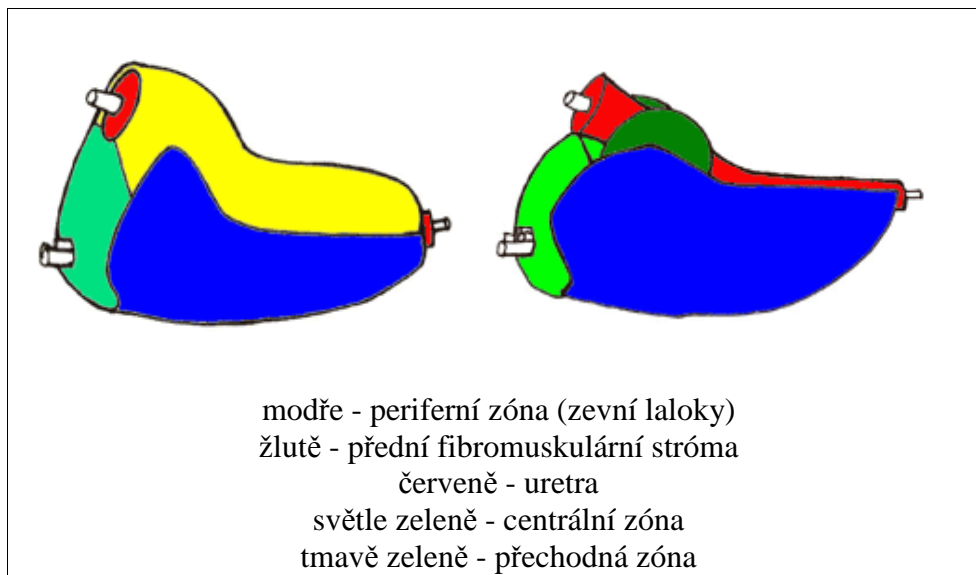
Tato anatomická skladba a topografické vztahy k ostatním orgánům mají vztah k pestrosti příznaků při onemocnění prostaty. Tento mužský orgán může být postižen řadou onemocnění již od mladého věku. S narůstajícím věkem se prostata postupně zvětšuje a může činit obtíže při vyprazdňování močového měchýře.

Prostata má úlohu pohlavní žlázy vytvářející sekret, který je součástí semenné tekutiny, v níž se pohybují a udržují vitální spermie do doby ejakulace.

Má tři hlavní části:

- *basis prostatae* (baze prostaty)
 - těsně přiléhá k močovému měchýři
- *apex prostatae* (hrot prostaty)

- míří dopředu a dolů
- od baze k hrotu probíhá úsek močové trubice
- *pars prostatica urethrae*



Obr. č. 2 Schéma dle Lee F, Trop-Pedersen ST, Siders DB a kol. (volně překresleno)

Močová trubice dále probíhá samostatně blíže přední stěně prostaty a dělí ji na *preurethrální, posturethrální část a přední plochu*.

V současné době je preferováno dělení na vnitřní a zevní oblasti. Podrobnější dělení dle McNeala rozlišuje 4 zóny:

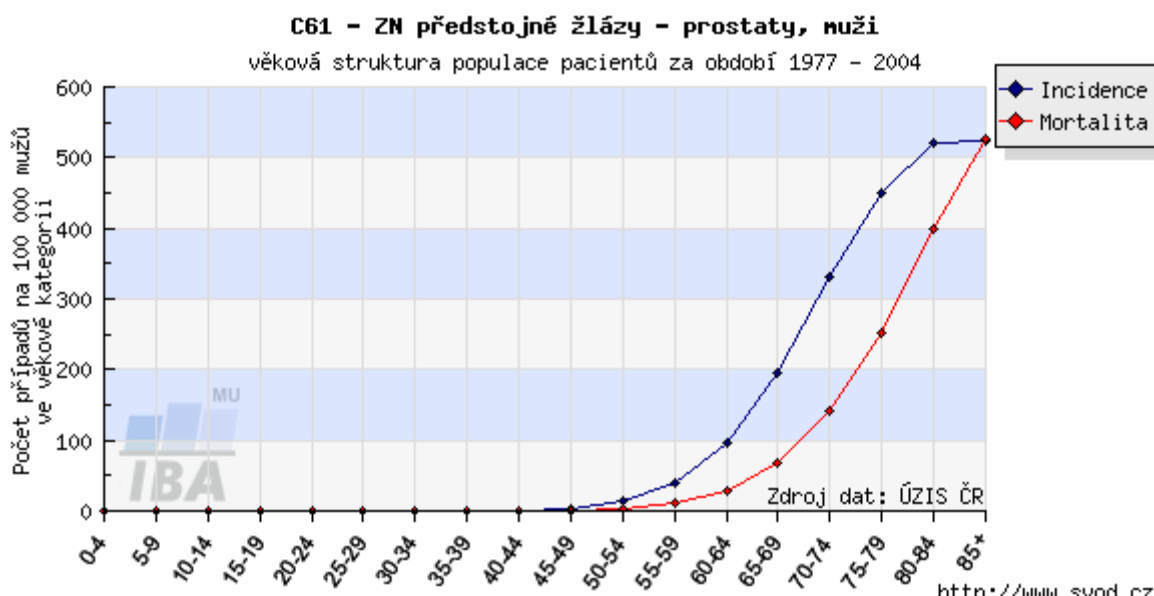
- *přední fibromuskulární stroma*
- *centrální zóna*
- *prostatická oblast*

Dělení na oblasti má oproti klasickému anatomickému pohledu blíže ke klinické praxi, jelikož v tzv. zevní oblasti se vyskytují spíše karcinomy, kdežto ve vnitřní oblasti spíše modulární hyperplazie.

1.2 Epidemiologie karcinomu prostaty ^(4,6)

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější zhoubné nádory u mužů. Má zvláštní postavení mezi ostatními zhoubnými nádory pro svou širokou variabilitu. U části pacientů zůstává karcinom prostaty latentní, klinicky se neprojeví, u jiných je jeho maligní potenciál vysoký, rychle progreduje a usmrcuje pacienta. I přesto, že jsou známy určité faktory, které umožňují odhadnout budoucí vývoj karcinomu (objem nádoru, diferenciací buněk, invazivita nádoru), spolehlivý ukazatel nádoru dodnes chybí.

1.3 Etiologie ^(4,6,11)



Obr. č. 3 Věková závislost karcinomu prostaty

Příčina vzniku karcinomu prostaty není známá. Pravděpodobně jednu z největších úloh mají androgeny, jejichž přítomnost je nevyhnutelná pro normální činnost epitelových buněk a funkci celé prostaty. Většina nádorových buněk je hormonálně závislá a v přítomnosti androgenů rychle roste, eliminace androgenů vede k regresi karcinomu prostaty.

Prokázána je věková závislost karcinomu. Studie potvrzují, že karcinom prostaty je extrémně vzácný ve 4. dekádě, méně častý v 5. dekádě, ale až do 8. dekády jeho výskyt vzrůstá.

Významné jsou rozdíly ve výskytu karcinomu podle ras v různých oblastech světa. Nejvyšší incidence je v USA a v severozápadní Evropě, střední v Africe a v Jižní Americe, nejnižší pak ve východní Asii.

Určitou úlohu může hrát i složení potravy a prostředí. Prokázalo se, že strava s vysokým obsahem tuků podporuje vývoj karcinomu prostaty. Další příčinou může být rozdílný metabolismus androgenů. Pracovní prostředí zvyšuje riziko vzniku karcinomu u těch, kteří pracují s kadmíem nebo v jaderných elektrárnách. Podle nejnovějších poznatků zaujímá důležitou úlohu při vzniku tohoto nádoru genetická predispozice. Pokud je v rodině více přímých příbuzných s karcinomem, riziko se zvyšuje a může potom jít o dědičnou formu onemocnění s familiárním výskytem.

1.4 Patologie ^(4,6)

Více než 95% nádorů prostaty představuje *adenokarcinom*, který vzniká ze žlázek prostaty. Zbytek tvoří karcinomy, které vznikají v prostatických vývodech. Histopatologické studie prokázaly, že 70% karcinomů prostaty vzniká v periferní zóně prostaty, 15 až 20% vzniká v centrální zóně a 10 až 15% v přechodné zóně. Většina má multifokální charakter, jen málo karcinomů se vyvíjí ve formě solitárního uzlu. Nádor roste relativně pomalu, svůj objem zdvojnásobí za 2 až 4 roky. Postupný růst nádoru provází ztráta buněčné diference, nádor postupně infiltruje periprostatickou tkáň, semenné vajíčky, prostatickou uretru, krček močového měchýře a metastazuje do regionálních lymfatických cév. Hematogenní cestou vznikají metastázy v kostech, zejména v bederních a hrudních obratlech, v pánevních a stehenních kostech, žebrech a později i orgánové metastázy, nejčastěji v játrech a plicích.

Adenokarcinom je tvořen malými žlázkami, které jsou relativně uniformní. Někdy vytváří glomeruloidní struktury. V lumen žlázek se nachází modravý hlen, jemně vločkovitý růžový materiál, krystaloidy či nekrotická hmota.

1.5 Diagnostika karcinomu prostaty

Diagnostický proces se dělí na *diagnostiku primárního nádoru* a *diagnostiku rozsahu nádoru*.

1.5.1 Diagnostika primárního nádoru

- *anamnéza*
- *digitálně rektální vyšetření (DRV)*
- *vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA)*
- *transrektální ultrasonografie (TRUS)*
- *biopsie prostaty*

1.5.1.1 Digitálně rektální vyšetření (DRV) ^(6,10)

Toto vyšetření je základním postupem v diagnostice karcinomu prostaty. Vyšetření je jednoduché, nenáročné a pacienta nezatěžuje.

DRV má výhodu v tom, že většina nádorů se vyvíjí v periferní zóně prostaty, která je snadno přístupná k palpačnímu vyšetření per rektum. Nádory, vyvíjející se z centrálních částí prostaty však hmatné nejsou. Při počátečním stádiu onemocnění je typický nález tvrdého uzlu, při pokročilém onemocnění tvrdá, hrbolatá, nepřesně ohraničená a nepohyblivá prostata. Každý pro karcinom suspektní nález při DRV je indikací k biopsii prostaty.

Samotné DRV však k určení diagnózy nestačí, nález se musí potvrdit i histologicky.

1.5.1.2 Vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) ^(6,10)

Prostatický specifický antigen (PSA) představuje nejvýznamnější pokrok v diagnostice karcinomu prostaty.

PSA je glykoprotein vyskytující se ve dvou formách. Jako *volný*, nebo *v komplexu s alfa-1 antichymotrypsinem* a *v komplexu s alfa-2 makroglobulinem*. Většina PSA (80%) je v séru vázaná v těchto dvou komplexech, dalších 20% je volná frakce.

Věková skupina	Referenční hodnota (ng/ml)
40-49	0,0-2,5
50-59	0,0-3,5
60-69	0,0-4,5
70 a výše	0,0-6,5

Tab. č. 1 Referenční hodnoty PSA podle věkových skupin

Laboratorně stanovitelný je komplex PSA vázaný na alfa-1 antichymotrypsin a volná frakce. Stanovuje se imunohistochemicky a ve velmi nízkých dávkách může být produkován i pankreatickou tkání, slinnými žlázami a také karcinomem prsu.

U karcinomu prostaty čítá volná frakce cca 10%, kdežto v případě benigní hyperplazie se pohybuje okolo 30%. Stanovení poměru volného a vázaného PSA (FPSA/PSA) umožňuje zvýšit specifitu vyšetření v případě, že PSA je v rozmezí 4-20 ng/ml.

FPSA/PSA	Stupeň malignity
0-15	malignita
15-25	malignita i benigní hyperplazie
nad 25	benigní hyperplazie

Tab. č. 2 Stupeň malignity karcinomu dle poměru FPSA/PSA

Za normální hodnotu hladiny PSA v séru se považují hodnoty okolo 4 ng/ml. Koncentrace volného PSA je nižší u pacientů s karcinomem prostaty. Stanovení poměru

volného a vázaného PSA má proto význam při včasné diagnostice karcinomu prostaty při hodnotách celkového PSA v rozmezí 10-15 ng/ml.

1.5.1.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS) ^(6,10)

Pomocí zvláštní miniaturní sondy, kterou lékař zavede do konečníku, se prostata zobrazí na obrazovce a poskytne spolehlivou informaci o velikosti orgánu, případně o nádorovém ložisku. Umožňuje detailní zobrazení jednotlivých anatomických částí prostaty, její kapsuly, semenných váčků a určení vztahu prostaty k ostatním strukturám. TRUS umožňuje diagnostikovat nepalpovatelné karcinomy i extrakapsulární šíření nádoru. Nevýhodou je podoba obrazu karcinomu s obrazem benigní hyperplazie prostaty. Toto vyšetření je indikováno u pacientů se suspektním nálezem při DRV nebo při zvýšení sérové koncentrace PSA.

Také lze ultrazvukovou sondou zavést tenkou jehlu pro odběr tkáně na vyšetření.

1.5.1.4 Biopsie prostaty ^(6,10)

Biopsie je indikována tehdy, pokud se na základě DRV nebo zvýšených hladin PSA v séru vysloví podezření na karcinom prostaty. Materiál se na histologické nebo cytologické vyšetření získává punkční biopsií prostaty nebo aspirační biopsií tenkou jehlou.

V současné době se téměř výhradně punkční biopsie provádí pomocí biopsické pistole transrektální cestou pod USG kontrolou. Metoda je bezbolestná, dělá se ambulantně, může se opakovat a je téměř bez komplikací. Z takto odebrané tkáně je možno získat spolehlivé informace o přítomnosti, rozsahu a závažnosti karcinomu. Diagnostikovat lze i premaligní změny v tkáni prostaty.

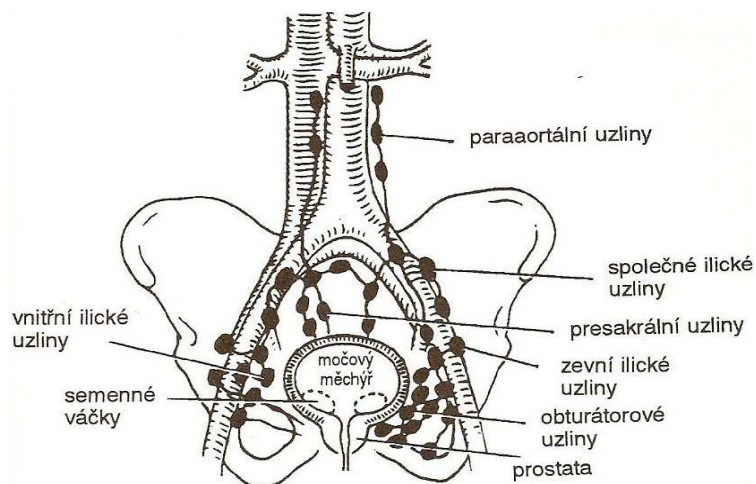
1.5.2 Diagnostika rozsahu nádoru ^(3,5,6)

Je třeba rozlišit onemocnění lokalizované na prostatu, lokálně pokročilé a onemocnění s metastázami – diseminované.

1.5.2.1 Hodnocení rozsahu primárního nádoru

- digitálně rektální vyšetření (DRV)
- transrektální ultrasonografie (TRUS)
- počítačová tomografie (CT)
- magnetická resonance (MR)
- prostatický specifický antigen (PSA)

1.5.2.2 Hodnocení lymfatických uzlin



Obr. č. 3 Lymfatická drenáž prostaty

- CT
 - lze posuzovat pouze velikost uzlin, ne však jejich mikroskopické postižení
- MR
- (lymfografie
 - zobrazení lymfatických cév)

1.5.2.3 Hodnocení vzdálených metastáz

- *scintigrafie skeletu*
 - vysoce senzitivní
 - odhalí metastázy o 2 až 3 měsíce dříve, než vyšetření rentgenovým zářením
 - poskytuje informace o prognóze onemocnění
- RTG (osteoplastické metastázy)
- *CT*
- *MR*
- *USG*
- *ALP (alkalická fosfatáza)*
- *AST*

1.5.2.4 TNM klasifikace

Slouží k určení stádia onemocnění. používá se pouze pro adenokarcinomy, jejichž diagnóza musí být histologicky ověřena.

- I. primární nádor (T)*
- Tx
 - primární nádor není stanoven
 - T0
 - bez známek primárního nádoru
 - T1
 - klinicky neprokazatelný nádor
 - 1) *T1a*
 - nádor náhodně histologicky zjištěný v méně než 5% resekované tkáni
 - 2) *T1b*
 - nádor náhodně zjištěný ve více než 5% resekované tkáni
 - 3) *T1c*

- nádor zjištěný punkční biopsií (např. při zvýšení PSA)
- T2
 - nádor omezený na prostatu
 - 1) *T2a*
 - nádor postihuje polovinu laloku nebo méně
 - 2) *T2b*
 - nádor postihuje více než polovinu laloku, ale ne oba laloky
 - 3) *T2c*
 - nádor postihuje oba laloky
- T3
 - nádor prorůstá lůžko prostaty
 - 1) *T3a*
 - extrakapsulární šíření (jedno nebo oboustranné)
 - 2) *T3b*
 - nádor postihuje semenné váčky
- T4
 - nádor je fixován nebo prorůstá do okolních struktur jiných než semenné váčky (hrdlo močového měchýře, zevní svěrač, m. levator, rektum a/nebo je fixován ke stěně pánevní)

II. *regionální lymfatické uzliny (N)*

- *Nx*
 - regionální uzliny nelze zhodnotit
- *N0*
 - bez metastáz v regionálních uzlinách
- *N1*
 - metastázy v regionálních uzlinách

III. *vzdálené metastázy (M)*

- *Mx*
 - přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit

- *M0*
 - žádné vzdálené metastázy
- *M1*
 - přítomnost vzdálených metastáz

1.5.2.5 Histopatologický grading (G)

- *Gx*
 - grade nelze posoudit
- *G1*
 - dobře diferencovaný (lehká anaplázie)
- *G2*
 - středně dobrá diferenciace (střední anaplázie)
- *G3-4*
 - špatně diferencovaný nebo nediferencovaný (význačná anaplázie)

1.5.2.6 Gleasonovo skóre

Nejčastěji je používáno Gleasonovo 10-ti stupňové skóre jako prognostický faktor.

Je dáno součtem dvou nejvýznamnějších stupňů diferenciace nádoru. Gleasonovo skóre >7 je považováno za velmi rizikové a je spojeno s výrazně horší prognózou pacienta.

Gleasonovo skóre	diferenciace nádoru
2-4	dobře diferencovaný karcinom
5-6	středně diferencovaný karcinom
7	středně špatně diferencovaný karcinom
8-9	špatně diferencovaný karcinom

Tab. č. 3 Diferenciace nádoru prostaty dle hodnot Gleasonova skóre

1.5.2.7 Rozdělení karcinomu prostaty do jednotlivých stádií

stádium	T	N	M	G
I.	T1a	N0	M0	G1
II.	T1a	N0	M0	G2-4
	T1b,c	N0	M0	každé G
III.	T3	N0	M0	každé G
IV.	T4	N0	M0	každé G
	Tx-4	N1	M0	každé G
	Tx-4	Nx-1	M1	každé G

Tab. č. 4 Rozdělení karcinomu do jednotlivých stádií

1.6 Léčba karcinomu prostaty ^(6,10,12)

Nezbytnou podmínkou pro zahájení léčby je znalost histologického nálezu a klinického stádia onemocnění. Standardem v dnešní době je léčba *chirurgická, radioterapie a hormonální*. Nejčastěji se používá jejich kombinace.

I. Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty

Za karcinom lokalizovaný na prostatu se pokládá karcinom v klinickém stádiu T1a,b,c bez postižení lymfatických uzlin a bez vzdálených metastáz.

- radikální prostatektomie
- radioterapie
- pozorné sledování (watchful waiting)

II. Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty

Za lokálně pokročilý karcinom prostaty se pokládá nádor ve III. A IV. stádiu (T3 a T4 N0 M0).

V léčbě těchto nádorů se používá *radioterapie*, ale výsledky nejsou uspokojivé. 5 let přežívá 54% a 10 let 36% pacientů. Radikální chirurgická léčba se nedoporučuje pro nemožnost kompletní resekce nádoru a pro často rychle vyvíjející se systémovou progresi onemocnění. Výjimkou je dobře nebo středně diferencovaný karcinom ve stádiu T3. Nejúčinnější léčbou je kombinace androgenní blokády s radioterapií.

III. Léčba metastazujícího onemocnění

- hormonální léčba

IV. Léčba hormonálně rezistentního karcinomu prostaty

Za hormonálně rezistentní nádor se pokládá ten, který progreduje navzdory kastročinným hodnotám testosteronu. Hormonální rezistenci je nutno brát za ireverzibilní (nevratný) stav.

U hormonálně rezistentního karcinomu prostaty jsou obvyklé hodnoty PSA nízké až normální.

V léčbě je důležité nepřerušovat léčbu a vysadit antiandrogeny u pacientů, kteří se léčili pomocí totální androgenové blokády. Dalším postupem je především léčba cytostatiky, které se používají jednotlivě nebo v kombinaci.

Pacienti s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty trpí zejména bolestmi způsobené kostními metastázami, proto je v tomto stádiu nejdůležitější léčba maligní bolesti.

1.6.1 Chirurgická léčba ^(6,10,13)

Chirurgickou léčbu karcinomu prostaty je možno dělit na *kurativní* a *paliativní*.

1.6.1.1 Radikální prostatektomie

Tato operace je jedinou skutečně kurativní metodou léčby. Indikuje se u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty v dobrém zdravotním stavu s předpokladem přežití alespoň 10 let.

Při operaci se nejprve odeberou lymfatické uzliny, které se ihned vyšetří na přítomnost metastáz. Radikální prostatektomií se odstraňuje prostata spolu se semennými vajíčky, pouzdem a okolním tukem. Mezi jeho nejzávažnější pozdní komplikace patří močová inkontinence, jejichž výskyt se díky stále dokonalejší operační technice dále snižuje.

Radikální prostatektomie je v současné době nejrozšířenější metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty, tzn. do stádia T2b N0 M0 včetně.

Deset roků po operaci přežívá 94% pacientů a více než 80% přežívá 15 let.

1.6.1.2 Transureterální radikální prostatektomie (TURP)

Jde o paliativní výkon, který slouží k uvolnění uretery v případě výrazných obstrukčních nebo iritačních mikčních příznaků.

TRUP se provádí v celkové anestezii. Jedná se o endoskopický výkon, s jehož pomocí se odstraňuje tkáň prostaty, která uzavírá močovou trubici a brání odtoku moči.

Resekovaná tkáň se odesílá na histologické vyšetření. Jen vyjíměčně lze TRUP považovat za radikální výkon, vždy by měla následovat radioterapie.

1.6.2 Radioterapie

- *kurativní (cílem vyléčit nemocného)*
- *paliativní (cílem ulevit nemocnému od potíží a především od bolesti)*

- *teleradioterapie (zevní ozařování)*
- *brachyradioterapie (kontaktní ozařování)*

Radioterapie je alternativní metodou v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Obvykle se používá zevní radioterapie (*teleterapie*), při které se využívá záření

radioaktivního ^{60}Co nebo 10 až 20 MeV fotonového záření urychlovače. Další metodou je intersticiální radioterapie (brachyradioterapie).

1.6.2.1 Kurativní zevní radioterapie (teleradioterapie) ^(3,6,9)

Zevní radioterapie se užívá jako lokálně účinný léčebný postup u všech nádorů prostaty s výjimkou dobře diferencovaných nádorů rozsahu T1. Výsledek léčby je určen rozsahem primárního nádoru, stavem uzlin a histopatologickým gradingem. Pro každé T stádium znamená nízkce diferencovaný nádor výrazně horší prognózu.

Po ozáření přežívá 5 let 70-90% nemocných s nádorem ve stádiu T1 a T2 a 50-71% nemocných ve stádiu T3 a T4. Po deseti letech se celkové přežití snižuje na 47%.

Nejpoužívanější metodou teleterapie je *konformní radioterapie*. Stále více se rozšiřuje technika *radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT)*.

1.6.2.1.1 Konformní radioterapie ^(3,9,12,13,15)

Konformní radioterapie je prakticky každá ozařovací technika, při níž hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení cílového objemu. Cílový objem je homogenně ozářen vysokou dávkou, přičemž okolní zdravé tkáně jsou vystaveny podstatně nižší dávce záření, neboť oblast vysoké dávky těsně sleduje cílový objem. Zdrojem záření je lineární urychlovač s vysokoenergetickým brzdovým zářením s mnoholistovým kolimátorem (multileaf collimator, MLC), který umožňuje nepravidelný tvar výstupního pole ozařovacího svazku.

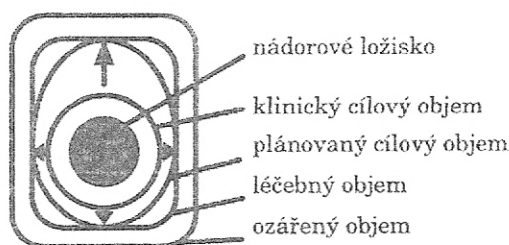
Konformní radioterapie jako celek zahrnuje spoustu kroků. Především je to získávání 3D obrazu cílových struktur pomocí CT, MR, dále vyznačení cílového objemu a kritických orgánů, trojrozměrný výpočet rozložení dávky a její optimalizace,

varování výstupních polí a portal vision čili verifikační snímky (zobrazování) během ozařování.

Od konformní terapie se očekává přesnější pokrytí celého cílového objemu nepravidelného tvaru v průběhu celého ozařovacího cyklu než od radioterapie konvenční, pomocí níž se standardní objem ozařuje geometricky.

1) *plánování radioterapie*

- stanovení rozsahu onemocnění (viz kapitola diagnostika karcinomu prostaty)
- určení cílového objemu



Obr. č. 4 Plánované objemy

Zásadní význam pro 3D-CRT má definování GTV-Gross Tumor Volume, CTV-Clinical Target Volume a PTV-Planning Target Volume. Rozsah GTV (národního objemu) je prokazatelně určen zobrazovacími metodami (RTG,CT,MR). CTV (klinický cílový objem) je vlastně okraj GTV, do něhož by mohl mikroskopicky prorůst nádor, který nelze diagnostickými metodami zjistit. K CTV se nově přidává bezpečnostní lem stávající se z vnitřního lemu a lemu pro nastavení.

Vnitřní lem (IM-Internal Margin) zohledňuje fyziologické pohyby (dýchání, peristaltika, různá náplň dutých orgánů) a pozici CTV v průběhu ozařování. Tento lem vymezuje ITV-Internal Target Volume-vnitřní cílový objem. Lem pro nastavení (Set-up-Margin, SM) zohledňuje nepřesnosti jak v nastavení pacienta, tak i ve vymezení ozařovacího svazku. PTV je tedy

definován jako CTV plus IM a SM. PTV musí být ozářen předepsanou dávkou, která by měla být dodána jen do tohoto plánovaného objemu.

a) velký objem

Zahrnuje primární nádor prostaty, oblast jeho místního šíření a regionální pánevní uzliny. Objem začíná od horního okraje L5, aby byly pokryty společné ilické uzliny. Dolní okraj je stanoven tak, aby zasahoval pod hmatný nádor. Laterální okraje leží 1 cm vně kostěných stěn pánve. Přední hranice prochází stěnou symfýzy a zadní hranice zahrnuje vnitřní ilické uzliny.

b) malý objem

Okraje cílového objemu jsou dány rozsahem primárního nádoru hmatného per rektum a znázorněného na CT. Laterální hranice musí zahrnovat semenné vázky i jakékoli šíření nádoru k pánevní stěně. Při poškození semenných váčků musíme objem rozšířit dozadu a nahoru. Přední hranice obvykle prochází středem symfýzy a zadní hranice obsahuje i přední třetinu rekta.

- lokalizace na CT

Při CT lokalizaci se provádí snímek pánve v ozařovací poloze.

2) uspořádání polí

Při ozařování velkého objemu se používají dvě přední pole a dvě protilehlá boční pole. Zajišťují vysokou dávku v oblasti prostaty s minimálním zatížením zadní stěny rekta.

Při ozařování malého objemu se používá jedno přední pole a dvě boční pole. Vyjíměčně při velmi malých nádorech se může šetřit rektum rotační technikou s dvěma laterálními úhly o 120°.

Svazek záření lze tvarovat dvojím způsobem, buď klasickými litými bloky, nebo vícelistovým kolimátorem (MLC). MLC bývá osazen na hlavici lineárního urychlovače

a slouží ke kolimaci fotonového svazku záření. Kolimátor je tvořen lamelami na konci zakončenými výstupky, které do sebe zapadají. Pohyb lamel je navzájem nezávislý.

Kritické orgány a jejich toleranční dávky:

- rektum – objem rekta, kde dosažená dávka 60 Gy musí být minimální
– zpravidla dávka na celé rektum by neměla přesáhnout 30% aplikované dávky
- močový měchýř – objem, kde dávka přesáhne 65 Gy musí být co nejmenší
- hlavice femurů – dávka by neměla přesáhnout 52 Gy

3) vlastní ozařování

Ozařuje se lineárním urychlovačem v poloze na zádech s naplněným močovým měchýřem izocentricky.

Nejčastěji se používá klasické frakcionační schéma 5 x 2,0 Gy.

Ve III. stádiu (T3 N0 M0) bývají ozářeny pánevní lymfatické uzliny spolu s prostatou dávkou 44-46 Gy, dále je pokračováno cíleně na oblast prostaty do ložiskové dávky 66-80 Gy.

1.6.2.1.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT) ^(7,14)

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (intensity modulated radiation therapy, IMRT) je pokročilá metoda zevní radioterapie. Princip této metody spočívá v modulaci intenzity napříč svazkem záření. Výsledkem je cílené ozáření oblasti nádoru, kdy rozložení dávky záření přesně odpovídá tvaru nádoru v prostoru. Dochází tak k významnému šetření okolních zdravých tkání. U vybraných malignit je možné navýšit dávku záření, což vede k lepší lokální kontrole a tím k většímu počtu vyléčených pacientů. IMRT je vyspělou metodou radikální zevní radioterapie.

Novinkou v radioterapii karcinomu prostaty je *spirálová tomoterapie*.

Spirálová tomoterapie je inovovaná modalita IMRT vyžadující speciální zařízení lineárního urychlovače a skener spirálového CT. Je schopná verifikovat pozici a

anatomii pacienta, aby mohla porovnat dávku dodanou s dávkou naplánovanou a eventuálně upravit denní dávku k získání naplánované dávkové distribuce (adaptivní radioterapie).

1.6.2.2 Paliativní radioterapie ^(3,10)

Paliativní radioterapie bývá indikována u lokálně pokročilého onemocnění s progresí nádoru a u kostních metastáz. Cílem je dosáhnout analgetického efektu, zvýšit prevenci patologické fraktury, eventuálně usnadnit její hojení, zlepšit mobilitu pacienta, a tím zlepšit kvalitu jeho života.

Při kostních metastázách je možné systémově podávat kalciový analog ⁸⁹Sr (metastron). Positivní léčebná odpověď, která se projeví snížením kostních bolestí je popisována u více než 70% pacientů.

1.6.2.3 Brachyradioterapie ^(8,10,12)

Brachyradioterapie je vnitřní ozáření, při kterém je zdroj záření umístěn přímo do nádoru nebo jeho blízkosti.

- LDR (low dose rate, nízký dávkový příkon)
- HDR (high dose rate, vysoký dávkový příkon)

LDR (low dose rate) brachyradioterapie jsou radioaktivní zrna umístěna trvale do prostaty a časem se stanou neaktivními (příloha 1).

U HDR (high dose rate) brachyradioterapie je radioaktivní zdroj aplikován pouze po dobu ozařování, a pak je odstraněn (příloha 2). HDR brachyterapie umožňuje přesnou aplikaci vysoké dávky záření přímo do nádoru, šetření zdravých tkání a okolních orgánů.

1.6.3 Hormonální terapie ^(6,12)

Prostata je žláza, jejíž růst závisí především na hladině mužských hormonů (*androgenů*), vytvářených hlavně v kůře nadledvin. V léčbě metastatického karcinomu prostaty je hormonální léčba metodou volby.

Skutečnost, že 80% karcinomů prostaty je hormonálně (androgeně) závislých, je přímo předurčuje k léčbě pomocí hormonálních manipulací. Testosteron podporuje růst nádorových buněk v prostatě. Hormonální manipulace používaná v léčbě spočívá potlačení produkce androgenů.

Účinnost hormonální terapie závisí na objemu nádorové tkáně, kterou má pacient v těle a na hladině PSA před začátkem léčby. V ideálním případě by měla hodnota PSA klesnout k nule, čím rychleji, tím lépe. Většinou se hladina PSA kontroluje 2 měsíce po zahájení léčby a následně v intervalu 3-4 měsíců, nebo při klinických obtížích.

Jsou používány následující léčebné postupy:

- orchiektomie
- podávání antiandrogenů
- LH-RH analoga
- totální androgenní blokáda
- podávání estrogenových preparátů

1.6.3.1 Orchiektomie ⁽⁶⁾

Orchiektomie se považuje za standardní formu hormonální léčby, kdy se chirurgicky odstraní obě varlata (*bilaterální orchiektomie*).

Dochází k 95% snížení testosteronu v krvi. Pokles hladiny testosteronu po výkonu je bezprostřední a rychle se také zmírní příznaky onemocnění, zejména bolesti způsobené kostními metastázami.

Výhodou orchiektomie je kromě účinku i nízká ekonomická náročnost léčby.

U pacientů se mohou objevit vedlejší účinky jako např. gynekomastie, návaly tepla, ztráta libida nebo impotence.

1.6.3.2 Antiandrogeny ⁽⁶⁾

- *steroidní*

Steroidním antiandrogenem je *cyproteronacenát* (Androcur). Blokuje 5-alfa reduktázu a inhibuje produkci LH (luteinizační hormon) v hypofýze, čímž snižuje hladinu testosteronu v séru.

- *nesteroidní*

Mezi nesteroidní antiandrogeny patří *flutamid* (Flucinom) a *nilutamid* (Anadron). Vytlačují androgeny z vazby na receptory v buňce prostaty. Částečně blokují i steroidní receptory v hypotalamu a hypofýze a brání tak negativnímu účinku androgenů. V důsledku toho se zvyšuje produkce LH (luteinizační hormon) a testosteronu.

Antiandrogeny je možno použít v monoterapii, ale ne u každého pacienta zajistí požadovaný účinek. protože neúplné potlačení účinků může rychle vést k vývoji hormonálně rezistentních nádorových buněk, mají e upřednostnit androgeny v kombinaci s jinou formou hormonální léčby. Nejnovějším čistým antiandrogenem je *bicalutamid* (Casodex), chemicky příbuzný flutamidu.

1.6.3.3 LH-RH analoga ^(6,10)

Používané preparáty jsou syntetické sloučeniny, jejichž chemická struktura se podobá přirozenému LH-RH, který je vylučován v hypotalamu. LH-RH stimuluje hypofýzu k tvorbě luteinizačního hormonu (LH). Pokud LH-RH agonisté nepřetržitě stimulují přední hypofýzu k produkci LH, zcela se zastaví jeho sekrece a následně i produkce testosteronu ve varlatech. Hladina plazmatického testosteronu klesne na kastrální hodnotu. Vrchol snížení hladiny testosteronu se dosáhne v prvním týdnu a na kastrální hodnoty klesne přibližně po dvou týdnech. Zpravidla se jedná o dlouhodobou léčbu. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud lze prokázat hormonální závislost choroby.

Klinické výsledky léčby LH-RH analogy se shodují s orchiektomií. Obdobné jsou i vedlejší účinky.

Výhodou léčby je její reverzibilita a skutečnost, že nezanechává nepříznivý psychický dopad jako orchiektomie. významnou výhodou je možnost přerušit léčbu, tzv. intermitentní blokáda

1.6.3.4 Totální androgenní blokáda⁽⁶⁾

Zásadou této léčby je zabránit působení androgenů na prostatické buňky ihned po stanovení diagnózy. V rámci totální androgenní blokády se používají dvě základní metody kombinované hormonální léčby:

- orchiektomie + antiandrogeny
- LH-RH analoga + antiandrogeny

Určité postavení má totální androgenní blokáda v neadjuvantním aplikaci před radikální prostatektomií nebo kurativní radioterapií.

Hormonální antiandrogenní léčba je léčba paliativní, příznivě na ni odpovídá 80% pacientů.

1.6.3.5 Estrogenové preparáty⁽⁶⁾

- *diethylstilbestrol (Agostilben)*
- *polyestradiolfosfát (Estradurin)*

Výše uvedené preparáty představovaly klasickou formu hormonální léčby.

Účinek estrogenů byl založen na zpětné vazbě uvolňování hormonů. Estrogeny zastaví sekreci hormonu uvolňující luteinizační hormon (LH-RH) a gonádotropinů s následným zastavením produkce testosteronu.

Díky četným vedlejším účinkům se tato forma hormonální terapie už nepoužívá.

S hormonální léčbou se má započít ihned po stanovení diagnózy diseminovaného karcinomu prostaty, a to i tehdy, pokud nejsou přítomny symptomy onemocnění.

Tato léčba prodlužuje bezpříznakové období do progresu onemocnění a pravděpodobně prodlužuje život pacienta. Bez ohledu na metodu hormonální léčby po předcházející remisi dochází k progresi onemocnění. Období trvá přibližně 12 až 18 měsíců a období přežívání přibližně 24 až 30 měsíců.

1.6.4 Chemoterapie ⁽⁶⁾

V terapii karcinomu prostaty má omezené indikace. svůj význam má v indikaci symptomatické paliace. Používá u karcinomů s časově omezenou odpovědí.

Výsledky jsou celkově neuspokojivé, jedná se o paliativní léčbu pokročilého onemocnění prodlužující život maximálně o několik málo měsíců. nejlepších výsledků se dosáhlo kombinací *estramustinfosfátu* (Etracyt) s *vinblastinem* a nejnověji *mitoxantronu* (Novatron) s prednisonem.

Etracyt má v chemoterapii poněkud zvláštní postavení tím, že inhibuje jaderné syntézy vazbou na mikrotubuly dělicího vřeténka.

Poměrně vysoké procento léčebných odpovědí je však vykoupeno značnou toxicitou. ať již v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

2. Cíle práce a hypotézy

2.1 Cíle práce

Cílem této práce je porovnat jednotlivé léčebné strategie u karcinomu prostaty na jednotlivých radioterapeutických a onkologických odděleních v České republice. Výzkum byl uskutečněn celkem na pěti pracovištích a to v Krajské nemocnici Karlovy Vary na oddělení radiační onkologie v Chebu, na Radioterapeutické klinice fakulní nemocnice Ostrava, v Ústavu radiační onkologie fakulní nemocnice Bulovka, v Masarykově onkologickém ústavu v Brně a v Krajské nemocnici Liberec na oddělení radiační klinické onkologie.

2.2 Hypotéza

Léčba karcinomu prostaty je uskutečňována podle oficiálních standardů. Léčebné protokoly na jednotlivých pracovištích v ČR jsou různé variace těchto standardů. Tyto variace jsou závislé na možnostech jednotlivého pracoviště (technické vybavení, personální vybavení).

3. Metodika

K porovnávání léčby jsem využila vypracované léčebné protokoly jednotlivých pracovišť. Jednotlivá pracoviště jsem kontaktovala pomocí elektronické pošty nebo potřebné protokoly získala při osobní návštěvě. Takto získané protokoly jsou přiloženy v příloze práce.

Kontaktovala jsem nejen výše uvedená pracoviště, ale bohužel ve většině případů nebylo mé žádosti vyhověno a ne každé mnou kontaktované pracoviště léčbu zářením provádí.

Pro porovnání získaných léčebných protokolů jsem se pokusila některé protokoly pro jejich nepřehlednost a rozsáhlost osobně tabularizovat a stručně shrnout vlastní radioterapeutickou léčbu.

4. Výsledky

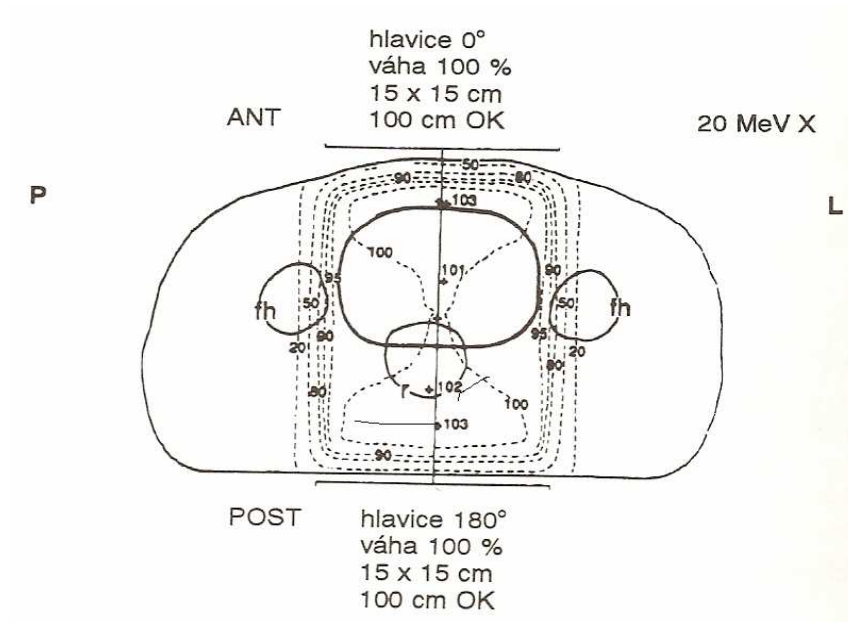
4.1 Ústav radiační onkologie FN Bulovka

(použita atestační práce z radioterapie, MUDr. Pharm.Dr. Jan Dvořák, osobně tabularizováno)

stádium	TNM klasifikace	léčba
0	T1a N0 M0	1. pečlivé sledování 2. zevní radioterapie (4-6 týdnů po TRUS) 3. radikální prostatektomie 4. intersticiální aplikace radioizotopů (^{125}I , ^{103}Pd , ^{192}Ir)
I.	T1a N0 M0 T1b N0 M0 T1c N0 M0	1. pečlivé sledování 2. zevní radioterapie (4-6 týdnů po TRUS) 3. radikální prostatektomie 4. intersticiální aplikace radioizotopů
II.	T2 N0 M0	1. radikální prostatektomie 2. zevní radioterapie 3. pečlivé dispenzarizace 4. intersticiální aplikace radioizotopů
III.	T3 N0 M0	1. zevní radioterapie 2. hormonální manipulace 3. radikální prostatektomie 4. pečlivá observace 5. symptomatická léčba
IV.	T4 N0 M0 Tx N1-3 M0 Tx Nx M1	1. hormonální manipulace 2. zevní radioterapie 3. paliativní radioterapie 4. paliativní chirurgie (TRUS) 5. pečlivé sledování 6. radikální prostatektomie s neodkladnou orchiektomií

Tab. č. 5

- technika dvou protilehlých polí



Obr. č. 7

- 3-D komformní radioterapie

b) dávka na cílový objem: T1b, T1c – 64-70 Gy

T2-4a – 66-70 Gy

T4 – 60-66 Gy

- dávky na oblast velkého cílového objemu 42-50 Gy
- nejčastěji normofrakcionace (2-1.8 Gy/den 6 týdnů)

4.2 Radioterapeutická klinika FN Ostrava

(použit Protokol pro radioterapii karcinomu prostaty, Jiří Kubeš, Jaroslav Hájek, osobně tabularizováno)

TNM klasifikace	léčba
T1-2 GS2-6 PSA <10	1. radikální radioterapie 2. RAPE (radikální prostatektomie) 3. pečlivé sledování (watchful waiting)
T2 GS7 PSA=10-20	1. RAPE+pánevní lymfadenektomie (LAE) 2. radikální radioterapie
T3a-4 GS8-10 PSA>20	1. hormonální terapie s radioterapií + adjuvantní hormonální léčba 2. RAPE 3. androgenní ablace
Tx N1 M0	1. androgenní ablace 2. radikální radioterapie + totální androgenní blokáda
Tx Nx M1	1. bilaterální orchiektomie +/- antiandrogen 2. symptomatická léčba

Tab. č. 6

Radioterapie

a) Plánování radioterapie

Poloha pacienta na zádech, válec pod kolena. pacient musí být vyprázdněn (možnost kalkulace nejvyšší možné dávky na rektum). Močový měchýř naopak plný.

b) CT (5 mm řezy)

c) Konturování

Zakreslení rizikových orgánů a cílových objemů.

Rizikové orgány: rektum, močový měchýř, hlavice femurů

Cílové objemy: PTV1- prostata

(lem ve všech směrech 1cm, pouze směrem k rektu 0,8. Přední hranicí zadní okraj symfýzy)

PTV2- prostata + semenné váčky

(lem ve všech směrech 1cm, pouze směrem k rektu 0,8mm, přední hranicí je zadní okraj symfýzy)

PTV3- malá pánev (zahrnuje společné a vnitřní ilické uzliny)

d) Dávka

prostata- pouze 70 Gy, pokud je PSA vyšší než 10, tak 78 Gy

prostata a semenné váčky- pravděpodobné postižení semenných váček 50 Gy

- prokázané postižení semenných váček nebo T4 64 Gy

- zmenšení na prostatu do 78 Gy

malá pánev- 44 Gy

- pánev + semenné váčky do 64 Gy, prostata do 78 Gy

e) Technika radioterapie

PTV1,PTV2 – obvykle technika 5-6 polí, isocentricky, lineární urychlovač 18 MeV (6 MeV)

PTV3- box technika, lineární urychlovač 18 MeV (6 MeV)

4.3 Krajská nemocnice Liberec oddělení radiační klinické onkologie

(použita atestační práce z radioterapie, MUDr. Jiří Chalupa, osobně tabularizováno)

stádium	TNM klasifikace	léčba
0.	T1 N0 M0 G1	1. pečlivé sledování (watchful waiting) 2. radikální prostatektomie (pouze unemocných mladších a biologicky dobrém stavu)

I.	T1 N0 M0 G2-4 T1b N0 M0 T1c N0 M0	1. pečlivé sledování 2. zevní radioterapie (4-6 týdnů po TRUS) 3. radikální prostatektomie 4. intersticiální aplikace radioizotopů
II.	T0 N0 M0	1. radikální prostatektomie 2. zevní radioterapie 3. intersticiální aplikace radioizotopů 4. kryodestrukce 5. pečlivá dispenzarizace
III.	T3 N0 M0	1. zevní radioterapie 2. hormonální terapie 3. radikální prostatektomie 4. pečlivá observace 5. symptomatická léčba
IV.	T4 N0 M0 Tx N1-3 M0	1. radikální prostatektomie 2. zevní radioterapie 3. adjuvantní hormonální léčba
	Tx Nx M1	1. hormonální léčba 2. chemoterapie 3. paliativní radioterapie

Tab. č. 7

Radioterapie

a) plánování

- na CT přístroji řezy 0,5-1cm
- pacient na zádech s rukama n aprsou či za hlavou
- nemocný naplněný močový měchýř
- verifikace a zhotovení verifikačních snímků

b) cílový objem

malý cílový objem- prostat+2cm lem, přední stěna rekta, semenné vajíčky

velký cílový objem- střed symfýzy, vnitřní ilické uzliny, dolní okraj minimálně 2cm pod koudálním okrajem prostaty, horní hranice přechod L4/L5

c) ozařovací techniky

- technika tří polí, rotační technika, technika dvou protilehlých polí, box technika
- 3D konformní radioterapie

d) dávka na cílový objem: T1b,c - 64-70 Gy

T2-4 - 70-72 Gy

T4b – 60-64 Gy

Dávky na cílový objem se pohybují kolem 42-46 Gy. Při ozařování tohoto objemu se používá normofrakcionace 1,8-2 Gy/den. Po zmenšení objemu na prostatu, semenné vajíčky s minimálním lemem okolních tkání, se pokračuje opět normofrakcionací do dávky 70-72 Gy.

4.4 Karlovarská krajská nemocnice Karlovy Vary a.s., Onkologické oddělení Cheb
(osobně tabularizovaný diagnosticko-léčebný protokol)

stádium	lčba
I.	- pečlivé sledování (watchful waiting)
II.	- pečlivé sledování (délka dožití pod 10let, PSA<10, GS<6) - v ostatních případech RAPE (radikální prostatektomie)
III.	- radikální radioterapie + hormonální léčba (adjuvantní, neadjuvantní) - hormonální léčba
IV.	- hormonální léčba - paliativní aktinoterapie - paliativní chemoterapie

Tab.č.8

Radioterapie

- pooperační
- paliativní

a) plánování radioterapie

I. stádium (T1-T2, GS <6, PSA < 10): PTV = prostata a baze semenných váčků

II. stádium (T1-T2, GS =7, PSA 10-20): PTV = prostata se semennými váčky a lemem

III. stádium (T3, GS 8-10, PSA >20): PTV1 = velká pánev

PTV2 = prostata se semennými váčky a lemem

Poloha pacienta na zádech s mírně podloženými koleny. Pánev vždy fixována pelvicastem. U plánovacího CT pánve řezy 5mm. Poté vyznačení PTV a kritických orgánů. Plán vytvořen při snaze o maximální konformitu radioterapie. Konformita je

zajišťována užitím bloků vyrobených z Woodova kovu, připevněných na plexi deskuvloženou do svazku záření.

PTV1: horní okraj L4/L5, dolní okraj 1cm pod úrovní sedacích hrbolů, 1-2cm vně skeletu pánve, přední okraj stydké kosti, rozhraní S2/S3

PTV2: prostata a baze semenných váčků s lemem

b) zdroj záření: 10MV lineární urychlovač Primus

c) technika ozařování

PTV1- box technika

PTV2- box technika, křížový oheň (cross fire)

- u extrémně obézních pacientů technika 5 polí

c) dávka záření: PTV1 – 44-46 Gy / 2 Gy

PTV2 – 26-28 Gy / 2 Gy

Celková dávka aplikovaná na PTV2 by se měla pohybovat v rozmeí 70-74 Gy při použití klasické frakcionace.

Dávka na PTV u pooperačního ozáření do celkové dávky 44-46 Gy na velkou pánev a 60-66 Gy na lůžko prostaty vždy při použití klasické frakcionace).

4.5 Masarykův onkologický ústav Brno

(použit léčebný protokol)

stádium	léčba
I.	- watchful waiting (léčebné modality jako u II. stádia bez hormonální terapie u mužů s dožitím 10-15 let a mladších 60 let)
II.	- radikální prostatektomie - zevní kurativní radioterapie - hormonální manipulace

	- sledování s možností odložené léčby (nelze u pacientů se středním a vysokým rizikem)
III.	- zevní radioterapie+hormonální léčba - hormonální manipulace - radikální prostatektomie (u pacientů s pT3s přihlédnutím na hodnotu GS a při pozitivním PSA 4-6 týdnů po RAPE radioterapie)
IV.	- hormonální manipulace - hormonální manipulace+zevní radioterapie
M1	- hormonální manipulace - chemoterapie - paliativní chirurgie, paliativní radioterapie

Tab. č. 9

Ozařovací techniky a referenční dávka

riziko	technika	lokalizace	dávka
<i>nízké</i>	3D CRT (ev. IMRT)	prostata	72-74 Gy
<i>střední</i>	IMRT (sim. boost)	prostata+baze sem. vajíčků (PTV1) prostata (PTV2)	max 74 Gy 78-80 Gy
<i>vysoké a velmi vysoké (u T3b)</i>	3D CRT	pánev prostata prostata+semenné vajíčky	44-46 Gy cd 70-72 Gy cd 70-72 Gy
<i>metastatické stádium (pN1, N1)</i>	3D CRT	pánev	44-46 Gy

Tab. č. 10

Rizikové skupiny (ESTRO-kurs Amsterdam 2004- modifikace MOÚ)

riziko	T	PSA		Gleasonovo skóre	
<i>nízké</i>	T1-2b	a	< 10	a	<7
<i>střední</i>	T1-2b	a	10-20	a/nebo	=7
	T2c	a/nebo	<20	a/nebo	<=7
<i>vysoké</i>	T3-4	nebo	20 a více	nebo	8 a více

Tab. č. 11

Cílové objemy pro nízké a střední riziko

pro obě rizika:

- CTV podle stupně rizika
- PTV podle stupně rizika
- rektum 1 cm nad a pod PTV
- močový měchýř celý objem

pro nízké riziko: CTV = pouze prostata

$$PTV = CTV + 1 \text{ cm, směrem k rektu } 0,8 \text{ cm}$$

pro střední riziko (IMRT technika, simultánní boost):

- CTV 1 = prostata a baze semenných váčků
- CTV2 = prostata
- PTV1 = CTV1 + 1 cm, směrem proti rektu 0,8 cm
- PTV2 = CTV2 + 1 cm, směrem k rektu 0,8 cm

4.6 Doporučený postup léčby karcinomu prostaty pro praktické lékaře ČLS JEP
autor: MUDr. Michaela Matoušková, Doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc., Doc. MUDr. Jaroslav Novák, CSc. (přikládám pro zajímavost)

Terapie

T1a		sledování či RAPE nebo aktinoterapie pokud PSA po TUR > 10 ng/ml či Gleason score > 7 či life expectancy > 10 let
T1b, T1c, T2a, T2b	life exp.: < 10 let	sledování do doby příznaků či radiační léčba
	life exp. 10 – 20 let	sledování do objevení příznaků nebo aktinoterapie nebo radikální prostatektomie (RAPE)
	life exp. > 20 let	aktinoterapie nebo RAPE
T3a		androgenní ablace nebo aktinoterapie nebo kombinace radioterapie a androgenní ablace nebo RAPE při malé prostatě a Gleason score < 7
T3b, T4 N0		androgenní ablace nebo aktinoterapie nebo kombinace androgenní ablace a radioterapie
Tx N1-3		androgenní ablace ± aktinoterapie nebo sledování
Tx Nx M1		androgenní ablace

5. Diskuze

Stanovení správné *strategie* léčby je klíčem k úspěšné léčbě. Strategie léčby se stanovuje na základě vyšetření (anamnéza, PSA, FPSA, ALP, TRUS,...), zejména histopatologická vyšetření, stádia onemocnění, stavu pacienta (věk, Quality of live podle WHO) a jeho souhlasu s léčbou.

Strategii léčby určuje tým odborníků. V současné době se používá místo týmu odborníků vypracování standardů (protokolů, guildy-lines, závazných doporučení). Závazné směrnice pro taktiku léčby mají význam, oproti týmu odborníků jednotlivých pracovišť, že můžeme pacienty „rozškatlukovat“, tzn. zařadit pacienta do skupin podle stádia onemocnění, gradingu a rizika relapsu onemocnění do skupin stejně léčených. Tím je možno relativně vyhodnotit léčebné výsledky. Tím umožňuje zpětnou vazbu zhodnocení validity léčebných protokolů. Tyto směrnice mají různou váhu v rozhodovacím procesu.

Strategie nám musí odpovědět na otázku:

1) „*S jakým cílem budeme léčit?*“.

- vyléčit nemocného
(kurativní léčba)
- dlouhodobě přinést pacientovi úlevu
(dlouhodobá paliativní léčba)
- krátkodobě přinést pacientovi úlevu
(krátkodobá paliativní léčba)

2) „*Jak budeme léčit?*“

- chirurgická léčba
- radioterapie
- hormonální léčba
- enzymoterapie
- chemoterapie
- jen pečlivé sledování (watchful waiting)

Po závěru strategie léčby následuje *taktika léčby*, která již patří do rukou patřičných odborníků.

Strategie i léčba by měly být v přehledných tabulkách.

Léčebné protokoly mají význam u často se vyskytujících onemocnění, aby bylo možno pacienty „rozškatulkovat“, a tím umožnit hodnocení dosažených výsledků. To má zpětnou vazbu na vyhodnocení léčebných postupů. Proto jsem byla nucena u některých standardů (protokolů), které jsou velmi podrobné a vyčerpávající, tabularizovat.

Při srovnání jednotlivých léčebných protokolů se ukázalo, že informovanost pracovníků se zahraniční literaturou a kongresů je velmi dobrá a jednotlivé protokoly se od sebe výrazně neliší, ale jsou jen ovlivněny možnostmi pracoviště.

Při porovnávání léčebných protokolů a vlastní radioterapie se potvrdila má hypotéza. Ani vlastní radioterapie na jednotlivých pracovištích se od sebe nijak zásadně neliší. Každé pracoviště má jiné podmínky, jak personál nebo finanční zajištění, proto jak technika plánování radioterapie tak vlastní terapie má mnoho modalit. Z toho vyplývají různé modalitty léčebných protokolů.

6. Závěr

Z práce vyplývá:

- 1) Léčebné postupy u karcinomu prostaty na jednotlivých pracovištích v ČR jsou na mezinárodní úrovni (srovnání s protokolem špičkového pracoviště, Protokol podle M.D.Anderson Cancer Center a National, Houston,Texas,USA)
- 2) Ukázalo se, že u nás neznáme pravidla protokolu, tzn. rozlišení, zda jde o standard, protokol, gildy-lines. Každý má svou hodnotu i po právní stránce. Podle mezinárodních pravidel u našich protokolů většinou chybí datum platnosti, na základě čeho, kde a kým byl daný protokol vypracován.
- 3) Vlastní přínos práce je pokus o tabularizování některých velmi podrobných a tím nepřehledných protokolů pro srovnání s jinými.

- 4) Plánování léčby a následná vlastní léčba zářením u karcinomu prostaty je uskutečňována podle směrnic ESTRO.

7. Seznam doporučené literatury

1. ČIHÁK, R. *Anatomie II.*, Avicenum Praha 2000
2. KLACKOVÁ, T. *Přehled principů moderních metod v radioterapii*
http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=626
3. DOBBS, J., BARRETT, A., ASH, D. *Praktické plánování radioterapie*, 1.vyd. Praha 1992
4. HES, O. MICHAL, M. <http://www.prostatanadory.cz>
5. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, *Klasifikace zhoubných nádorů*, 4.vyd. Praha 1999

6. JURGA, L. A KOLEKTIV, *Klinická onkológia radioterápia*, SBN 80-88908-71, 1.vyd Bratislava
7. SPURNÝ, V. ŠLAMPA, P. *Moderní radioterapeutické metody, IV. Díl Základy radioterapie*, 1.vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1999. 118s. ISBN 80-7013-267-1
8. PETERA, J. *Moderní radioterapeutické metody, V.díl Brachyterapie*
9. ULRYCH, V. *Nové techniky v radioterapii*
http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=363
10. URBAN, M., HORÁČEK, J. <http://www.andrologie.cz>
11. <http://www.svod.cz>
12. http://www.radioterapie.cz/lecba_karcinomu_prostaty_hdr_brachyterapie.aspx

8. Klíčová slova

- karcinom prostaty
- radioterapie
- léčebný protokol
- taktika a strategie léčby

9. Přílohy