

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Radioterapie nádorů prostaty konvenční technikou a její toxicita

Autor bakalářské práce: Marika Zbořilová, DiS.

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Hana Šiffnerová, PhD.

V Kroměříži 20. července 2011

Abstract

Radiotherapy of prostate gland tumours by conventional technology and its toxicity

Despite significant technological progress, radiotherapy of malignant diseases has been accompanied with undesirable effects.

Prostatic adenocarcinoma falls among the dose - dependent tumours for which it applies that the larger is the local finding the larger dose has to be applied to destruct the tumour centre. The dose applied to the prostate tumour bed should achieve at least 70 Gy, additional increase of the dose in the use of conventional radiotherapy technology is limited by the surrounding critical organs.

Critical organs of the pelvis minor are the intestine and urinary tract. The most frequent adverse effect correspond to this: proctitis connected with diarrhoea, tenesmus and cystitis with dysuria and difficult urinating. Higher frequency of undesirable effects occurs in the combination of surgical treatment and radiotherapy (adjuvant radiotherapy).

In my thesis, I assessed 192 patients with prostate gland tumours who were radiated by conventional technology in the years 2003 – 2006 at the oncological ward of the Nemocnice České Budějovice a.s. I compared my own results with the data in the professional literature.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci na téma Radioterapie nádorů prostaty konvenční technikou a její toxicita zpracovala 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 elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 23. července 2011

.....

podpis studenta

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí práce MUDr. Haně Šiffnerové, PhD, za cenné rady a připomínky, odborný dohled a pomoc při zpracování bakalářské práce. Mé poděkování patří také zaměstnancům Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. za jejich pomoc při vyhledávání a zpracování potřebných dat v archivu oddělení.

Seznam použitých zkratek

3D-CRT	3D konformní radioterapie
BRT	brachyradioterapie
CT	počítačová tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyseliny
DVH	dose volume histogram
DVR	digitální vyšetření rektu
EBRT	externí radioterapie (external beam radiotherapy)
GIT	gastrointestinální trakt
GS	Gleason score
HDR	vysoký dávkový příkon
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy)
IGRT	obrazem řízená radioterapie (image guided radiotherapy)
LDR	nízký dávkový příkon
MRI	magnetická rezonance
PIN	prostatická intraepiteliální neoplazie
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	planning target volume
RAPE	radikální prostatektomie
SIB	simultánní integrovaný boost
TRT	teleradioterapie
TRUS	transrektální ultrasonografie
TVPE	transvezikální prostatektomie
TURP	transuretrální resekce prostaty

OBSAH

Úvod.....	8
1. SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY	9
<i>1.1. Fyzikální vlastnosti ionizujícího záření</i>	<i>9</i>
1.1.1. Interakce záření α s hmotou.....	9
1.1.2. Interakce záření β s hmotou.....	9
1.1.3. Interakce záření γ a X s hmotou	10
1.1.4. Interakce neutronového záření s hmotou.....	11
<i>1.2. Biologické účinky ionizujícího záření</i>	<i>11</i>
1.2.1. Fyzikální stádium	12
1.2.2. Fyzikálně-chemické stádium	12
1.2.3. Chemické stádium	12
1.2.4. Biologické stádium.....	13
<i>1.3. Nežádoucí účinky ionizujícího záření</i>	<i>16</i>
1.3.1. Akutní nežádoucí účinky	17
1.3.2. Pozdní nežádoucí účinky	17
1.3.3. Velmi pozdní nežádoucí účinky	18
<i>1.4. Maligní tumory prostaty</i>	<i>18</i>
1.4.1. Anatomie a fyziologie předstojné žlázy	18
1.4.2. Epidemiologie.....	18
1.4.3. Rizikové faktory a prevence	19
1.4.4. Symptomy, klinický obraz.....	20
1.4.5. Diagnostika.....	21
1.4.6. Histologické typy, paging.....	21
1.4.7. TNM klasifikace	22
1.4.8. Terapie	25
<i>1.5. Specifické nežádoucí účinky radioterapie na prostatu</i>	<i>35</i>
2. CÍLE PRÁCE a HYPOTÉZY.....	39
3. METODIKA.....	40

3.1. <i>Výsledky vlastního pozorování</i>	40
4. DISKUSE	44
5. ZÁVĚR	46
Seznam použitých zdrojů.....	48
Klíčová slova	50
Přílohy.....	51

Úvod

Maligní onemocnění jsou jedna nejdiskutovanějších chorob současnosti. Počet postižených stále radikálně roste. Prognózy z roku 2009 varují, že do roku 2030 má vzrůst výskyt nádorových onemocnění ve světě až třikrát. Příčinou je stárnutí populace a stále se zdokonalující diagnostika, která pomáhá odhalit větší procento nemocných. Léčba onkologických pacientů patří k nejrychleji a nejdynamičtěji se rozvíjejícím lékařským oborům. ⁽¹²⁾

Adenokarcinom prostaty je 3. nejčastější malignitou mužů. Léčba ionizujícím zářením, radioterapie, je společně s chirurgickým řešením základem kurativní léčby častého stádia onemocnění. Radioterapie působí nejen na maligní buňky, ale také na buňky zdravé a tím poškozuje tkáň a orgány v blízkosti tumoru.

Nežádoucí projevy radioterapie jsou označovány jako vedlejší účinky. Mají různou formu, intenzitu a četnost, což závisí na přítomnosti kritických orgánů v ozařovaném objemu a dávce, která je do cílového objemu distribuována.

Terapeutická dávka ozařování karcinomu prostaty s kurativním záměrem je rovna či vyšší 70 Gy. Kritickými orgány při konvenční technice radioterapie jsou močový měchýř a rektum. Jejich ozáření doprovází proktitida spojená s tenesmy, průjmy, cystitida a dysurie. Nežádoucími účinky jsou častěji postiženi pacienti s prodělanou chirurgickou léčbou.

SOUČASNÝ STAV DANÉ PROBLEMATIKY

1.1. Fyzikální vlastnosti ionizujícího záření

Ionizující záření je souhrnné označení pro záření, jehož kvanta mají energii postačující k ionizaci atomů nebo molekul ozářené látky.

Rozlišujeme záření α (proud jader helia), záření β (tok urychlených elektronů a pozitronů), záření γ (elektromagnetické vlnění) a neutronové záření.

Podle druhu ionizačního procesu je možné ionizující záření rozdělit na přímo a nepřímo ionizující.

Přímo ionizující záření je tvořeno nabitými částicemi s dostatečnou energií k ionizaci (protony, elektrony, pozitrony).

Nepřímo ionizující záření zahrnuje elektroneutrální částice (neutrony, fotony), které prostředí samy neionizují, ale při interakci s prostředím uvolňují sekundární přímo ionizující částice nebo vyvolávají jaderné přeměny provázené emisí takových částic. ⁽¹⁴⁾

1.1.1. Interakce záření α s hmotou

Ze všech běžných kvant záření mají α částice největší hmotnost a největší elektrický náboj (kladný náboj dvou protonů).

Vnikne-li α částice do látky, působí při svém průletu značnou elektrickou silou na elektrony, které vytrhává z atomových obalů. Těmito silnými ionizačními účinky se částice α v látce značně brzdí, takže její dolet je velmi malý. Nejsilnější ionizační účinky vznikají na konci doletu částice. Mají-li částice α dostatečně vysokou energii, mohou při průchodu látkou překonávat odpudivé elektrické síly jader a vstupovat do jaderných reakcí s atomy ozařované látky. Nejčastěji je to reakce α, n při nichž se vyzařují neutrony. ⁽¹¹⁾

1.1.2. Interakce záření β s hmotou

Vnikne-li do látky částice β^- působí elektrickými odpudivými silami na elektrony, které vyráží z atomového obalu a tím atomy ionizuje. Jelikož jsou elektrony velmi lehké částice, při každé takové ionizaci atomu elektron β prudce změni směr

svého pohybu. Dojde k jeho úplnému zabrzdění v hloubce 1 – 4 mm v látce hustoty vody. Hloubka zbrzdění je závislá na energii elektronu. Ke konci dráhy bude elektron β ztrácet energii excitací elektronů v atomech. Při průchodu β záření látkou vzniká sekundární záření: brzdné X (záření se spojitým spektrem) a charakteristické X (záření s čárovým spektrem).

Vnikne-li do látky částice β^+ bude zpočátku podobně jako β^- při svém průletu kolem atomů vytrhávat elektrony z obalu. Bude se pohybovat a odrážet mezi atomy, které bude ionizovat a přitom ztrácet energii. Zabrzdí se, v závislosti na své energii, rovněž v hloubce 1 – 4 mm v látce hustoty vody. Po zabrzdění je však osud pozitronu zcela jiný než u elektronu β^- . Při setkání s elektronem dojde k jejich vzájemné anihilaci za vzniku dvou fotonů γ o energiích 511 keV, které vylétají z místa anihilace v přesně protilehlých směrech. ⁽¹¹⁾

1.1.3. Interakce záření γ a X s hmotou

Fotony nemají elektrický náboj, takže nemohou přímo ionizovat atomy. Interakce záření γ a X s látkou, vedoucí k ionizačním účinkům, může probíhat čtyřmi různými způsoby: fotoefekt, Comptonův rozptyl, tvorba párů elektron – pozitron a jaderný fotoefekt.

Při fotoefektu se foton γ srazí s elektronem vázaným v atomovém obalu, předá mu veškerou svou energii a zanikne. Energie fotonu se při tomto absorpčním ději spotřebuje na uvolnění elektronu z atomového obalu a na jeho kinetickou energii. ⁽¹¹⁾

Při vyšších energiích fotonů elektromagnetického záření dochází k Comptonovu rozptylu. Energie fotonu není zcela absorbována, foton se pružně odrazí od vyraženého elektronu a bude pokračovat ve svém pohybu ve změněném směru s nižší energií. Odpovídající změna vlnové délky fotonu se nazývá Comptonův posun.

Při tvorbě párů elektron – pozitron se celé kvantum energie fotonu přeměňuje do hmotnosti a kinetické energie těchto dvou elementárních částic v blízkosti těžkých atomových jader. Hmotnosti elektronu a pozitronu jsou shodné. Pozitron, antičástice elektronu, rychle anihiluje s libovolným elektronem ve své blízkosti, čímž vznikají dva nové fotony o shodné energii 511 keV. Tyto dva fotony pak dále interagují s látkou. ⁽²⁵⁾

Jaderný fotoefekt (fotojaderná reakce) nastává, pokud mají kvanta záření γ dostatečně vysokou energii k vyvolání reakce přímo v jádře, při níž je z jádra vyražen neutron či proton. Výsledné jádro po fotojaderné reakci může být radioaktivní, dochází k tzv. gama – aktivaci. ⁽¹¹⁾

1.1.4. Interakce neutronového záření s hmotou

Neutrony jsou za normálních okolností vázány s protony v jádrech silnou interakcí. Z jader se uvolňují jadernými reakcemi při ozařování vysokoenergetickými částicemi z urychlovačů a při štěpení těžkých jader. Volné neutrony se spontánně rozpadají přeměnou β^- na protony, elektrony a (anti) neutrina. ⁽¹¹⁾

1.2. Biologické účinky ionizujícího záření

Účinky záření na živou tkáň od atomů až po organismus jako celek se z biologického a medicínského hlediska zabývá speciální obor radiobiologie. ⁽¹¹⁾

Ionizující záření interaguje se živou hmotou. Deterministický charakter účinku závisí na prahové dávce, při jejímž překročení poškození roste. Z hlediska mutagenního a kancerogenního má naopak význam účinek stochastický, se zvyšující se dávkou stoupá lineárně četnost poškození, nikoliv jeho závažnost.

Po malých dávkách záření (subletálních) se mohou buňky podrobit ještě několika dělením, než zemřou. Postižení buňky zářením závisí na zasaženém cíli. Záření nemá selektivní účinek a může zasáhnout kteroukoliv strukturu buňky. Nejdůležitější z hlediska účinku na živou tkáň je molekula DNA (deoxyribonukleová kyselina), jejíž poškození může vést ke smrti buňky.

Ionizující záření interaguje s molekulou DNA ionizací a excitací, čímž dojde ke štěpení vazeb až rozlomení DNA. K poškození dochází také nepřímo, radiolýzou vody za vzniku vysoce reaktivních radikálů, které transformují další organické látky.

Excitace a ionizace atomů vede k fyzikálním změnám a k chemickým reakcím, v případě živé tkáně pak i ke změnám biochemickým. Tyto sekundární účinky mohou vést k poškození ozářeného organismu, nebo dokonce k jeho zániku.

Proces účinku ionizujícího záření na živou tkáň probíhá ve čtyřech stádiích, lišících se svou rychlostí a druhem probíhajících procesů. ⁽¹⁷⁾

1.2.1. Fyzikální stádium

Ve fyzikálním stádiu dochází k ionizaci a excitaci atomů. Při interakci kvant ionizujícího záření s hmotou je energie záření předávána elektronům v atomových obalech. Tento primární proces je velmi rychlý, trvá jen cca $10^{-16} - 10^{-14}$ s. ⁽¹¹⁾

1.2.2. Fyzikálně-chemické stádium

Ve fyzikálně-chemickém stádiu nastávají sekundární interakce iontů s molekulami, dochází k disociaci molekul a vzniku volných radikálů. Z vody (H_2O) vznikají vodíkové kationty (H^+), hydroxylové anionty (OH^-) a další nestabilní produkty schopné oxidace (H_2O_2 , HO_2). I tento proces je velmi rychlý, netrvá déle než $10^{-14} - 10^{-10}$ s. ⁽¹¹⁾

1.2.3. Chemické stádium

V chemickém stádiu volné radikály reagují s biomolekulami a poškozují je. Vzniklé produkty reagují s biologicky důležitými organickými molekulami a mění jejich složení a funkci. ⁽¹¹⁾

V případě DNA může dojít k poškození všech jejích složek. Nejčastěji vznikají jednoduché zlomy DNA (single-strand breaks), buňka je schopna je ve většině případů opravit. Dvojitě zlomy DNA (double-strand breaks) vznikají při poškození obou vláken současně nebo ze dvou jednoduchých zlomů blízko u sebe. Toto poškození již buňka opravuje s většími obtížemi, často se reparace nezdaří vůbec. ⁽¹⁷⁾

Mohou vznikat poškození purinových a pyrimidinových bází, atypické vazbové můstky uvnitř dvojvlákna DNA, lokální denaturace a další chemické změny. Jednotlivé procesy tohoto chemického stádia trvají různě dlouhou dobu od tisícín do řádově jednotek sekundy, v závislosti na transportní době reaktivních složek z místa vzniku do místa lokalizace napadené biomolekuly. ⁽¹¹⁾

1.2.4. Biologické stádium

V biologickém stádiu dochází k rozvoji biologické odpovědi. V buňce jsou aktivovány mechanismy, kterými buňka rozpozná signál o poškození DNA. ⁽¹⁷⁾

Molekulární procesy v biologicky důležitých látkách (DNA, enzymy, proteiny) mohou vyústit ve funkční a morfologické změny v buňkách, orgánech i v organismu jako celku. Časová délka této fáze se pohybuje od několika sekund na buněčné úrovni, až po léta na úrovni celého organismu. ⁽¹¹⁾

Nejvíce radiorezistentní jsou buňky v S a G2 fázi buněčného cyklu, nejcitlivější na záření pak v G1 a M fázi. Pokud je v přechodu G1/S fáze aktivován protein p53 (tzv. strážce genomu) dojde k zastavení buněčného cyklu a zahájení reparace DNA. Pokud poškození nelze opravit, p53 vede buňku k buněčné smrti cestou apoptózy.

Radiosenzitivní jsou tkáně s rychle se dělicími a málo diferencovanými buňkami (kostní dřeň, epitel, gonády), radiorezistentní jsou naopak tkáně s pomalu se dělicími, dobře diferencovanými buňkami (nervové buňky). U rychle proliferující tkáně se poškození projeví akutně. Pomalu proliferující tkáně prokazují pozdní toxicitu. ⁽¹⁷⁾

Podobně jako u zdravých tkání, je tomu u nádorů. Mezi radiosenzitivní tumory patří hematologické malignity, seminom, meduloblastom či Ewingův sarkom. Mezi radiorezistentní nádory náleží sarkomy, maligní melanom nebo meningiom.

Snaha o vysvětlení účinku ionizujícího záření na živou tkáň vedla k vyslovení dvou základních teorií. ⁽¹¹⁾

Zásahová teorie, teorie přímého účinku

Podle teorie přímého účinku poškození důležité části buňky nastává při přímém zásahu kantem záření. Dochází k lokální absorpci energie, ionizaci a následné chemické změně zasažené struktury. Pravděpodobnost takových zásahů je poměrně nízká, proto má tento mechanismus až druhořadý význam.

Přímý účinek se výrazněji projevuje v případě hustě ionizujícího záření (alfa). Vysvětlení skutečně pozorované radiosenzitivity živé hmoty nabízí druhý mechanismus.⁽¹¹⁾

Radikálová teorie, teorie nepřímého účinku

Radikálová teorie vychází z toho, že každý organismus je tvořen téměř z 80 % vodou, v níž jsou rozptýleny biologicky aktivní látky. Interakcí ionizujícího záření s molekulami vody dochází k radiolýze a reaktivní zplodiny pak napadají molekuly biologicky důležitých látek a chemicky je pozměňují či destruuji. Výsledkem je řada změn, které ovlivňují metabolické děje.⁽¹¹⁾

Obě teorie se nevylučují, ale naopak se doplňují. Radiační poškození je tedy souborem mnoha faktorů.

Vztah dávky a biologického účinku

Biologický účinek záření závisí na velikosti absorbované dávky. Z hlediska vztahu dávky a účinku rozlišujeme dva základní typy radiobiologického působení ionizujícího záření na živou hmotu: stochastické a nestochastické (deterministické) účinky.

Tyto účinky záření nelze od sebe striktně oddělovat. V základech deterministických účinků leží mechanismus radiačního usmrcování buněk, který má na buněčné úrovni pravděpodobnostní (stochastický) charakter.

Spolu s časnými účinky deterministickými se latentně mohou uplatňovat i pozdní účinky stochastické.

Pokud dávka záření není velká, poškození biologicky aktivních látek organismus napraví svými reparačními mechanismy. I při malých dávkách však existuje pravděpodobnost, že se některá poškození opravit nepodaří a dojde k chybě, která může vyústit v mutace. Pokud se mutované buňky dále dělí, mohou vzniknout pozdní trvalé následky genetického nebo nádorového charakteru. Tyto následky jsou zcela náhodné,

individuální, nepředvídatelné a nemají charakteristický klinický obraz, nazývají se účinky stochastické. ⁽¹¹⁾

Stejná onemocnění se vyskytují v populaci i bez vlivu záření. V jednotlivých konkrétních případech není možné radiačně indukované nádory a genetické změny odlišit od samovolně vzniklých případů, jejich klinický obraz je stejný.

Nelze předpovědět rozvoj onemocnění u konkrétního jedince, pouze vzestup výskytu v ozářené populaci. ⁽¹¹⁾

Stochastický účinek je bezprahový, se stoupající dávkou neroste závažnost poškození, ale pravděpodobnost jeho výskytu. Buněčným podkladem stochastických účinků jsou mutace a maligní transformace buněk. ⁽¹⁵⁾

Omezení stochastických účinků se zajišťuje systémem limitování dávek tak, aby pravděpodobnost poškození zářením byla snížena na co nejnižší úroveň a aby přitom nedocházelo k nežádoucímu omezení využití zdrojů záření.

Průměrný koeficient rizika vzniku radiačně indukovaného maligního onemocnění se odhaduje na $0,005 \text{ Sv}^{-1}$, tedy pokud 1000 osob obdrží dávku 1 Sv, lze očekávat, že vyvolá u 5 z nich smrtelný zhoubný nádor.

Stochastické účinky mají dlouhou dobu latence, pravděpodobnost jejich manifestace roste s časem od ozáření. Při ozáření organismu v mladším věku je k dispozici více času na projev pozdních stochastických účinků. Při ozáření ve vyšším věku se stochastické účinky často již do konce života nestačí uplatnit. U dětí probíhá v důsledku růstu intenzivnější dělení buněk, což vede k vyšší radiosenzitivitě.

Novější radiobiologické studie ukazují, že závislost stochastických účinků na dávce není zcela lineární. V oblasti velmi nízkých dávek jsou účinky nižší než by odpovídalo lineární závislosti. ⁽¹¹⁾

Pro jakékoliv ozáření tedy platí nenulová pravděpodobnost vzniku stochastických účinků. Příkladem jsou nádory indukované ozářením a genetické změny, projevující se u následujících generací. ⁽³⁾

Při vysokých dávkách záření je počet poškozených molekul biologicky aktivních látek natolik vysoký, že buňky ani organismus nejsou schopny je zcela opravit, větší

část buněk hyne, vzniká poškození z ozáření. Destrukce tkáně je přímo úměrná obdržené dávce záření. Poškození není náhodné, proto hovoříme o účincích deterministických. ⁽¹⁵⁾

Deterministické účinky jsou charakterizovány specifickým klinickým obrazem a prahovou dávkou záření. Se vzrůstající dávkou nad prahovou hodnotou roste závažnost poškození přibližně lineárně.

Mezi deterministické účinky záření řadíme akutní nemoc z ozáření, akutní lokální poškození, nenádorová pozdní poškození či poškození plodu v děloze. ⁽¹⁵⁾

Základním patogenním mechanismem je deplece buněk v ozářené tkáni. Pokles počtu buněk zpočátku nezpůsobuje v ozařované tkáni žádné funkční potíže, teprve při vyšších dávkách vede deficit buněk k somatickým projevům. ⁽¹¹⁾

Tyto účinky lze vyloučit, nebude-li překročena určitá specifická prahová hodnota. Z hlediska času se zpravidla jedná o poškození akutní. ⁽³⁾

Škodlivost záření závisí na tom, jaký orgán je ozářen. Každá tkáň má jinou prahovou dávku projevu deterministických účinků, závislou na radiosenzitivitě dané tkáně a funkční rezervě v tkáni. ⁽¹¹⁾

Efekt ionizujícího záření v buňkách charakterizuje základní radiobiologický zákon formulovaný v roce 1906 francouzskými vědci Bergonié a Tribondeau, že radiosenzitivní tkáně jsou tkáně s velkým počtem rychle se dělících málo diferencovaných buněk. Naopak radiorezistentní jsou tkáně s pomalu se dělícími nebo nedělícími se diferencovanými buňkami. ⁽⁴⁾

1.3. Nežádoucí účinky ionizujícího záření

Ionizující záření aplikované při radioterapii působí nejen na cílové buňky tumoru, ale také na tkáně zdravé. Proto je radioterapie často provázena jevy, které nazýváme vedlejší, nežádoucí účinky.

Rozeznáváme účinky celkové a místní, akutní, pozdní a velmi pozdní či somatické a psychické. Prevence nežádoucích účinků, jejich eliminace a řešení je neoddělitelnou součástí radiační onkologie. ⁽¹¹⁾

1.3.1. Akutní nežádoucí účinky

Časná reakce při ozařování se nazývá poiradiační syndrom. Jeho závažnost závisí na velikosti dávky, ozařovaném objemu, frakcionaci a celkové kondici nemocného (věk, přidružené choroby). Nejhůře je snášeno ozařování břicha. ⁽¹¹⁾

Akutní účinky nastupují postupně v průběhu radioterapie, v některých případech mohou být důvodem pro přerušeni léčby. Většina časných nežádoucích účinků ustoupí během několika dnů až týdnů po ukončení léčby. ⁽¹⁶⁾

Pro jednotlivé orgány je stanovena minimální toleranční dávka (TD 5/5), což je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5% těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování. Dále je stanovena maximální toleranční dávka (TD 50/5), což je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek vede u 50% nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozařování. ⁽¹¹⁾

Přehled TD 5/5 a TD 50/5 pro jednotlivé buňky, tkáně a orgány uvádí tabulka č. 1 v příloze.

Celkové akutní účinky nastávají při ozáření většího objemu tkáně. Nemocný si ztěžuje na únavu, malátnost, nauzeu, zvracení, apatii, bolesti hlavy, poruchy spánku a další psychické potíže vedoucí až k depresi. ⁽¹⁶⁾

Změněné laboratorní výsledky poukazují na změny v krevním obraze, pozorujeme snížení počtu bílých krvinek a krevních destiček, někdy také patologické jaterní testy. Krvetvorné orgány patří k velmi radiosenzitivním tkáním, jsou tedy velmi citlivé na ionizující záření. U dospělého jedince se aktivní kostní dřev nachází zejména v pánevním pletenci, obratlích a lebce. ⁽¹¹⁾

1.3.2. Pozdní nežádoucí účinky

Pozdní účinky záření se objevují po latenci 6 měsíců až několika let. Jejich příčinou je porušení drobných cévek a pojivové tkáně v ozařovaném objemu. Těmto pozdním změnám je nutné předcházet, protože se velice obtížně léčí.

1.3.3. Velmi pozdní nežádoucí účinky

Velmi pozdní nežádoucí účinky se projevují vznikem sekundárních malignit a genetických změn. Vznikají pomalu a mohou být zaměněny s recidivou zhoubného nádoru.

Většina duplicitních nádorů je obtížně léčitelná. Pro zařazení do skupiny radiačně indukovaných malignit musí být splněno několik podmínek: odstup několika let od radioterapie, lokalizace novotvaru v dříve ozářeném objemu a rozdílná histologie tumoru. Nejčastěji se objevují sekundární tumory kůže, štítné žlázy, ledvin, prsu, sarkomy a leukemie.

Pro předcházení genetických mutací je zvláště u mladších jedinců nutné dle možností chránit reprodukční orgány. U ozařovaných pacientů je vhodné provádět genetické vyšetření před plánovaným založením rodiny.

1.4. Maligní tumory prostaty

1.4.1. Anatomie a fyziologie předstojné žlázy

Prostata je žlázový orgán velikosti vlašského ořechu, uložený na bazi penisu, před konečníkem a pod močovým měchýřem. Je důležitou součástí mužských pohlavních orgánů.

Prostatu kryje pevné pouzdro (capsula propria), tvořené pevným fibrózním vazivem. Centrální částí prostaty prochází ventrálně močová trubice. Do ní na vyvýšené hraně (colliculus seminalis) vyúsťuje ductus ejaculatorii.

Hlavní funkcí prostaty je produkce na enzymy bohaté tekutiny tvořící až 1/3 celkového objemu ejakulátu, která spermie ochraňuje, vyživuje a napomáhá jejich transportu. ⁽⁹⁾

1.4.2. Epidemiologie

Karcinom prostaty je 3. nejčastějším karcinomem mužů. Více než 95 % z nich jsou adenokarcinomy vznikající ve žlázové tkáni. ⁽⁹⁾

Incidence onemocnění se za posledních 20 let více než zdvojnásobila. Příčina tohoto trendu je multifaktoriální, podílí se na něm zlepšená diagnostika, zvyšování podílu starších mužů v populaci a zvýšená expozice rizikovým faktorům. ⁽⁹⁾

V České republice zaujímal karcinom prostaty v roce 2003 12 % z celkového počtu hlášených novotvarů. Z celkové mortality na zhoubné novotvary zaujímal karcinom prostaty 9 %. ⁽²⁴⁾

Asi 90 % všech karcinomů prostaty se zjistí v časném stádiu, kdy je onemocnění ohraničené na prostatu. Jeho incidence s věkem vzrůstá, zatímco mortalita klesá. ⁽¹³⁾

1.4.3. Rizikové faktory a prevence

Existují rizikové faktory, které lze ovlivnit, např. kouření, životospráva a rizikové faktory, které ovlivnit nelze, např. věk, rasa a rodinná dispozice. ⁽⁹⁾

Hlavními rizikovými faktory rozvoje karcinomu prostaty jsou věk, příslušnost k černé rase, pozitivní rodinná anamnéza a prodělaná vazektomie. ⁽¹⁾

PSA screening

Vyšetření PSA je užitečné v detekci časného karcinomu prostaty, ale dosud nebylo prokázáno, že snižuje i úmrtnost na toto onemocnění. Zvýšený nález PSA je přítomen i při jiných onemocněních prostaty, které nejsou nádorová a naopak screening nezachytí všechny karcinomy prostaty. ⁽⁹⁾

Věk

Riziko karcinomu prostaty stoupá s věkem, rapidně vzrůstá po 50. roce života. Více než 80 % karcinomů prostaty se diagnostikuje u mužů nad 65 let. ⁽⁹⁾

Grafické znázornění věkového rozmezí pacientů s karcinomem prostaty znázorňuje graf č. 1 příloze.

Rasa

U černochů je vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty než u bělochů. Častěji se u nich vyvine karcinom prostaty v mladším věku, je agresivnější a rychle rostoucí. ⁽⁹⁾

Epidemiologické studie prokázaly, že riziko vzniku karcinomu prostaty u černochů v USA je o 70 % větší než riziko jeho vzniku u bělochů. Výskyt karcinomu prostaty v Číně a Japonsku je třikrát nižší než jeho výskyt u bělochů v USA. ⁽¹⁾

Rodinná anamnéza

Jestliže onemocněl přímý příbuzný v první linii (bratr, otec), riziko onemocnění se zdvojnásobí. Při onemocnění dvou nebo více přímých příbuzných vzrůstá riziko 5 – 11 krát. ⁽¹³⁾

Dietní návyky

Žádná studie definitivně neprokázala, že dietní návyky přímo ovlivňují vývoj karcinomu prostaty, ale existuje možná spojitost. ⁽⁹⁾

Hormony

Vysoká hladina testosteronu může urychlit nebo přímo způsobit vývoj karcinomu prostaty. Karcinom prostaty nevzniká u mužů, kteří byli ještě před pubertou vykastrovaní a jejichž tělo neprodukuje testosteron. ⁽⁹⁾

Klinické studie odhalily relativně častější výskyt karcinomu prostaty u skupiny mužů, kteří se podrobili vazektomii za účelem sterilizace. Vztah vazektomie a karcinomu prostaty je stále předmětem klinického výzkumu. ⁽¹⁾

Profesionální expozice

Jedinou profesí, u níž bylo prokázáno dvojnásobné riziko karcinomu prostaty, je farmářství. Uvažuje se o vlivu nitrosaminů a těžkých kovů. Statisticky nevýznamně vyšší riziko je u pracovníků s ionizujícím zářením. ⁽¹⁹⁾

1.4.4. Symptomy, klinický obraz

Mezi lokoregionální příznaky řadíme hematurii, hemosperma, erektilní dysfunkci či priapismus. Asi 90 % karcinomů vzniká v periférii žlázy, daleko od prostatické části uretry, takže v časných stádiích neovlivňuje mikci.

Generalizované onemocnění se projevuje skeletovými bolestmi, anémií, úbytkem hmotnosti, únavou, nechutenstvím, kachexií a diseminovanou intravaskulární koagulací. ⁽⁸⁾

1.4.5. Diagnostika

Mezi základní diagnostické metody užívané ke zjištění karcinomu prostaty patří DVR (klinické vyšetření per rektum), určení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v séru a TRUS (transrektální ultrasonografie). ⁽¹³⁾

Diagnóza se opírá o histologické vyšetření vzorků získaných při operaci nebo z biopsie prostaty. K určení rozsahu lokoregionálního onemocnění doplňuje lékař CT či MRI břicha a malé pánve. Scintigrafie skeletu a RTG snímek hrudníku jsou indikovány v případně symptomatologie budící podezření na přítomnost metastatického postižení. ⁽⁵⁾

1.4.6. Histologické typy

Prekanceróza (intraepiteliální neoplastická změna vývodů a acinů prostaty) je obecně považována za předchůdce vlastního karcinomu prostaty.

Tyto změny přicházejí přibližně o 10 let dříve, než dojde k rozvoji vlastního onemocnění. Incidence PIN (prostatická intraepiteliální neoplazie) se zvyšuje s věkem, změny jsou hormonálně dependentní. Nález PIN vysokého stupně v bioptickém vzorku je indikací pro další sledování.

Adenokarcinom s různým stupněm diferenciací je nejčastějším histologickým nálezem (více než 95%) maligních tumorů prostaty. Vzniká z epiteliálních buněk prostatických acinů nebo vzácněji ve velkých periuretrálních prostatických vývodech.

Nádor vzniká většinou multifokálně v periferní zóně, kde se vyskytuje přibližně 70 – 80 % všech karcinomů prostaty. ⁽¹³⁾ Vždy je nutné věnovat pozornost tkáni, která se výrazně liší od svého okolí. ⁽⁹⁾

Mezi vzácnější varianty karcinomu prostaty patří acinózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom z prstenčitých buněk, adenoidněbazocelulární

karcinom, sarkomatoidní karcinom či karcinom z přechodného epitelu, sarkomy jsou extrémně vzácné. ⁽¹³⁾

V prostatě se může vyskytnout také celá řada primárních tumorů měkkých tkání, jako je leiomyom. Histologický vzhled je identický s leiomyomy dělohy.

Prognóza tumorů závisí na jejich histologické stavbě. I malé agresivní tumory přes kompletní odstranění mohou lokálně recidivovat a mohou zakládat vzdálené metastázy a naopak některé velké tumory mají vysokou naději na kompletní vyléčení. ⁽²³⁾

1.4.7. TNM klasifikace

Aby bylo možné hodnotit a porovnávat průběh onemocnění, prognózu a výsledky léčby pacientů, je nutný jednotný klasifikační systém. U adenokarcinomu prostaty se nejčastěji používá mezinárodní TNM klasifikace pro popis klinického stádia nádoru a Gleason score pro určování stupně histologické diferenciaci nádoru (grading).

Název TNM klasifikace vychází ze zkratk anglických slov tumor (nádor), nodus (uzlina) a metastases (metastáze). Systém umožňuje popsat primární nádor a jeho rozšíření do dalších částí těla. ⁽⁹⁾

Tumor

V TNM klasifikaci je k písmenu T přiřazeno písmeno nebo číslo, které charakterizuje stádium primárního nádoru prostaty. ⁽⁹⁾

- **T_x** primární nádor nelze hodnotit
- **T₀** nádor se v prostatě neprokázal
- **T₁** nádor nezjistitelný klinicky, palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami
- **T_{1a}** nádor zjištěn náhodně histologicky v méně než 5% odstraněné prostatické tkáně (odstraněna část nebo odstraněn celý orgán prostaty během chirurgického zákroku)

- **T_{1b}** nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5% prostatické tkáně odstraněné při chirurgickém zákroku
- **T_{1c}** nádor zjištěn při biopsii prostaty (např. při zvýšeném PSA)
- **T₂** nádor lokalizován pouze v prostatě, ne v jiných částech těla, je dostatečně velký, aby byl zjištěn při DVR
- **T_{2a}** nádor infiltruje polovinu jednoho laloku prostaty nebo méně
- **T_{2b}** nádor infiltruje více než polovinu jednoho laloku prostaty, ale ne oba laloky
- **T_{2c}** nádor postihuje oba laloky prostaty
- **T₃** nádor se šíří přes pouzdro prostaty (do tkáně těsně mimo prostatu)
- **T_{3a}** extrakapsulární šíření nádoru, jednostranné nebo oboustranné
- **T_{3b}** nádor prorůstá do semenného vaku (váčků)
- **T₄** nádor je fixován nebo prorůstá do okolních struktur kromě semenných váčků, jako jsou hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, konečník, levátory malé pánve, stěna pánevní

(9)

Nodus

Písmeno N hodnotí regionální lymfatické uzliny. Spádové uzliny karcinomu prostaty jsou uloženy v blízkosti prostaty a v malé pánvi. ⁽⁹⁾

- **N_x** regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- **N₀** nejsou přítomny metastázy v regionálních lymfatických uzlinách, nedošlo k rozšíření karcinomu prostaty
- **N₁** karcinom prostaty metastazoval do regionálních lymfatických uzlin

Metastases

Písmeno M popisuje, šíření karcinomu do dalších částí těla a lokalizaci vzdálených metastáz. ⁽⁹⁾

- **M_x** vzdálené metastázy nelze hodnotit
- **M₀** onemocnění nemetastazovalo
- **M₁** jsou přítomny vzdálené metastázy

- **M_{1a}** nádor metastazoval do extraregionálních mízních uzlin, mimo oblast prostaty a malé pánve
- **M_{1b}** nádor s metastázami do kostí
- **M_{1c}** nádor metastazoval do jiných částí těla, je-li postiženo více lokalizací, klasifikuje se nejpokročilejší kategorie

Grading

Grading určuje stupeň diferenciacie nádorových buněk podle podobnosti nádoru se zdravou tkání. TNM klasifikace používá pro grading karcinomu prostaty písmeno G.

V současné době se pro histologické určení nejčastěji používá GS (Gleason score). Systém hodnotí architektonické uspořádání nádorových ložisek, vychází z mikroskopické architektury žlázy, která koreluje s prognózou lépe než standardní histopatologický grading. Dle stupně diferenciacie jsou nádory klasifikovány čísly 1 – 5, od malých uniformních žlázek s minimálními jadernými změnami až po okrsky nediferencovaných buněk - G₁ (dobře diferencovaný acinární karcinom) až po G₅ (disociovaný karcinom).⁽⁷⁾

Nádory s nízkým stupněm diferenciacie se podobají normální tkáni a jsou spojeny s lepší prognózou, nádory s vysokým stupněm diferenciacie se od normální tkáně odlišují výrazněji a jsou spojeny s horší prognózou.⁽⁹⁾

Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty často obsahuje minimálně dva typy různě diferencovaných okrsků buněk, stupeň nejvíce zastoupeného typu se uvede jako první, další nejvíce zastoupený jako druhý. Jejich součet pak udává finální GS. Relativně příznivé GS je v rozpětí 2 – 4, rizikové 5 – 7, nepříznivé 8 – 10.⁽¹³⁾

- **G_x** grading nelze hodnotit
- **G₁** buňky jsou dobře diferencované (Gleason 2 – 4)
- **G₂** buňky jsou středně diferencované (Gleason 5 – 6)
- **G₃** buňky jsou špatně diferencované nebo nediferencované (Gleason 7 – 10)

Posledním krokem hodnocení je určení stádia onemocnění. Nádory prostaty rozdělujeme do 4 stádií:

Stádium I: Nádor se zjistí jen v prostatě. Nejistí se při DVR. Nádory ve stádiu I jsou tvořeny obvykle dobře rozlišenými pomalu rostoucími buňkami. ⁽⁹⁾

- $T_{1a}N_0M_0G_1$ ⁽⁵⁾

Stádium II: Nádor lze zjistit během DVR, nešíří se mimo prostatickou žlázu, buňky mají tendenci k rychlejšímu růstu. ⁽⁹⁾

- $T_{1a}N_0M_0G_{2-4}$
- $T_{1b-c}N_0M_0$ jakékoliv G
- $T_{1-2}N_0M_0$ jakékoliv G ⁽⁵⁾

Stádium III: Nádor se rozšířil za hranice prostaty do blízkého okolí. Může postihovat semenné vajíčky. ⁽⁹⁾

- $T_3N_0M_0$ jakékoliv G ⁽⁵⁾

Stádium IV: Nádor postihuje také další orgány těla, např. močový měchýř nebo konečník (T_4), kosti, játra, plíce (M_1) nebo regionální lymfatické uzliny (N_1). ⁽⁹⁾

- $T_4N_0M_0$ jakékoliv G
- jakékoliv T N_1M_0 jakékoliv G
- jakékoliv T jakékoliv N M_1 jakékoliv G ⁽⁵⁾

1.4.8. *Terapie*

Léčba karcinomu prostaty je kurativní tehdy, je-li nádor omezen pouze na prostatu. ⁽²¹⁾

Při rozhodování o způsobu léčby je nutné brát v úvahu mnohé prognostické faktory: věk a očekávaná délka života, celkový zdravotní stav pacienta, postoj pacienta k terapii, údaje o nádoru (stádium, velikost tumoru, stupeň diferenciacie) a předléčebné PSA. ⁽²¹⁾

Léčba je závislá na rozsahu onemocnění, histopatologickém nálezu, hladině PSA, zda karcinom metastazuje a předpokládané době života. ⁽¹³⁾

Strategie „wait and watch“ (sledování), se uplatňuje, je-li karcinom prostaty zjištěn v počátečním stádiu, je-li pomalu rostoucí a pokud by léčba mohla být pro pacienta nepříjemnější, než vlastní nádorové onemocnění.

Pacient absolvuje pravidelné kontroly a léčba je zahájena pouze v případě, že nádor vykazuje známky agresivnějšího chování nebo rozšíření. ⁽⁹⁾

V léčebné strategii časného lokalizovaného karcinomu prostaty neprorůstajícího mimo prostatu (T₁₋₂) existují tři standardní metody s kurativním záměrem: radikální odstranění prostaty (RAPE), zevní radioterapie (EBRT) a intersticiální brachyradioterapie (BRT). ⁽¹⁰⁾

U pacientů s nízkým rizikem nebyly mezi jednotlivými metodami zjištěny významné rozdíly v pětiletém přežití v hodnocení PSA relapsu. U pacientů se středním a vysokým rizikem je pětileté přežití bez PSA relapsu významně lepší při RAPE a EBRT než při intersticiální aplikaci BRT. ⁽¹²⁾

Srovnání radioterapie a chirurgického řešení z hlediska progresu tumoru po 5-ti letech je v tabulce č. 2, srovnání poléčených komplikací v tabulce č. 3 a celkové shrnutí užití operativního řešení a radioterapie nabízí tabulka č. 4 v příloze.

Často se užívá také adjuvantní ozáření lůžka prostaty po RAPE, což snižuje riziko lokální recidivy onemocnění. ⁽¹⁰⁾

V současné době není pro Českou republiku znám podíl jednotlivých modalit na léčbě karcinomu prostaty. Celosvětovým trendem je pozvolný přesun k převaze radioterapie, ve které se s přibližně stejným podílem uplatňuje brachyradioterapie a zevní radioterapie. ⁽²⁰⁾

Paliativní léčba karcinomu prostaty se uplatňuje u generalizovaného onemocnění, jejím cílem není vyléčení nádoru, ale zpomalení progresu onemocnění a zmírnění příznaků. ⁽⁹⁾

Radioterapie

Plánování léčby zářením prodělalo bouřlivý vývoj zejména v posledních třech desetiletích. Díky nástupu počítačové tomografie (CT) je možné plánovat radioterapii se zohledněním denzity různých tkání na CT řezech. Rozvoj techniky umožnil přechod od dvojrozměrného (2D) plánování v daném CT řezu k prostorovému plánování (3D).⁽²²⁾

Přesné zobrazení hranic prostaty je klíčovým problémem při radioterapii pracující s přesností v řádu milimetrů.⁽²⁰⁾

K moderní radioterapii patří verifikační systémy, které zajišťují přesnost dat ve všech jednotlivých komponentách procesu ozáření. Plánovací systém provádí kontrolu správnosti nastavení a zadávání parametrů.⁽²²⁾

Zavedení nových postupů a technik napomáhá k co nejpřesnějšímu dopravení dostatečné dávky do přesně definovaného cílového objemu v určitém čase s minimálním zatížením zdravých tkání.⁽¹⁷⁾

Radioterapie v léčbě karcinomu prostaty má své pevné a významné místo. Při volbě vhodné ozařovací techniky a užití moderního vybavení vykazuje tento druh léčby nižší procento následných komplikací.⁽²¹⁾

Karcinom prostaty je z hlediska radiobiologických charakteristik poměrně atypickým nádorem. Jde o tumor s prokázanou závislostí dávka - odpověď pro lokalizované onemocnění. Za kurativní dávku se považuje dávka nad 76 Gy.⁽⁸⁾

Díky jeho pomalému růstu (potenciální zdvojnásobovací čas až 40 dnů) a přítomnosti kritických orgánů s odlišnými radiobiologickými parametry vyžaduje speciální režim. Zmírnění toxicity prokazuje užití hypofrakcionované radioterapie, dochází ke snížení akutní radiační reakce, která přispívá ke tvorbě trvalých následků radioterapie.⁽²⁰⁾

Moderní ozařovací technikou lze dosáhnout vysokou kurabilitu onemocnění za přijatelné míry vedlejších účinků léčby.⁽⁸⁾

Radikální radioterapie je většinou indikována u starších, rizikovějších pacientů, či u pacientů, kteří dají radioterapii přednost před operativním řešením. Pro aplikaci megavoltážní radioterapie prostaty existují 2 možnosti, které se dělí podle polohy zdroje záření:

- zevní radioterapie (EBRT, TRT, externí teleterapie) – zdroj záření je umístěn mimo tělo pacienta, zpravidla ve vzdálenosti 80 – 100 cm
- brachyradioterapie (BRT) – zdroj záření je zaveden do těsné blízkosti ložiska nebo přímo do něj
- kombinace obou možností. ⁽¹³⁾

Radioterapii dělíme z hlediska polohy zdroje na EBRT (external beam radiotherapy) a BRT (brachyradioterapie), z hlediska léčebného záměru na kurativní, paliativní a profylaktickou. ⁽²¹⁾

EBRT s kurativním záměrem byla zavedena v 50. letech 20. století a byla podmíněna dostupností megavoltážních ozařovačů. Megavoltáž umožnila cílené dodání letální dávky do tumoru bez poškození kůže a okolních zdravých tkání. ⁽²¹⁾

Lineární urychlovač nahradil dříve užívaný radiokobalt. Za optimální je v současnosti považován svazek brzdného záření X o energii 6 – 18 MeV s možností modulace pole na nepravidelný tvar. ⁽¹⁰⁾

Standardně aplikujeme jednotlivou ložiskovou dávkou je 1,8 – 2 Gy do celkové ložiskové dávky 64 – 76 Gy.

Dávku vyšší než 72 Gy lze aplikovat výhradně metodou 3D-CRT (3D konformní radioterapie), IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) nebo IGRT (obrazem řízená radioterapie), nikoliv technikou konvenční radioterapie. Při použití uvedených metod je přesnost ozáření vyšší a riziko poškození okolních zdravých tkání se snižuje. ⁽¹⁰⁾

Kritickými orgány ozařování prostaty jsou močový měchýř, rektum, tlusté a v případě ozařování malé pánve i tenké střevo. ⁽¹⁰⁾

Ozařovací poloha pacienta je vleže na zádech s fixací dolních končetin a naplněným močovým měchýřem.

Cílené ozařování prostaty u velice časných stádií zahrnuje pole, jehož horní a dolní okraj sahá 2 cm pod a nad okraj prostaty, předním okrajem je střed symfysy, zadním okrajem přední třetina rekta. ⁽²¹⁾

U pokročilých nádorů se do ozařovaného pole zahrnuje také oblast nejpravděpodobnějšího šíření, tedy semenné vázky a regionální lymfatické uzliny. Horní hranicí je kraniální okraj L5, dolní hranicí je kaudální okraj tuber ossis ischii, předním okrajem je střed symfýzy a zadní okraj zahrnuje vnitřní ilické uzliny. ⁽²¹⁾

V radioterapii obecně je nutno počítat s celou řadou faktorů přispívajících k nepřesnostem v průběhu léčby. Řadíme sem nepřesnosti nastavení způsobené odlišnou svalovou tenzí pacienta při jednotlivých nastaveních, změny jeho tělesné hmotnosti, dýchací pohyby, ale také nepřesnosti způsobené prací radiologických asistentů.

Ozařování karcinomu prostaty je také ovlivněno nepřesnostmi spojenými s pohybem prostaty uvnitř pánve pacienta, které souvisejí s náplní rekta a močového měchýře. Součet těchto nepřesností může vést k chybám až do cca 2 cm. ⁽²⁰⁾

Adjuvantní radioterapie po RAPE je indikována při pozitivním okraji resekátu, při nejisté operační radikalitě ke zvýšení kurativního účinku operace, při residuálním tumoru, při infiltraci semenných váčků, uretry a hrdla močového měchýře a při zvýšené hladině PSA více než 3 týdny po operaci.

Cílem zajišťovací radioterapie je zničit předpokládanou zbytkovou mikroskopickou chorobu. Tím se snižuje riziko lokální či regionální recidivy a může se zlepšit celková doba přežití. ⁽²¹⁾

Konvenční technika radioterapie prostaty nejčastěji zahrnuje kombinaci 2 – 4 koplanárních polí - kontralaterální pole AP – PA, T-technika, BOX technika (0°, 90°, 180° a 270°). ⁽¹⁹⁾

Vždy je nutné využívat individuální vykrývací bloky pro maximální odstínění kritických orgánů a klínové filtry pro deformaci plata izodóz.

Při ozařování malé pánve ozařujeme BOX technikou, následuje zmenšení pole na prostatu např. technikou 2 kontralaterálních a 2 konvergentních polí.

Dávky užívané při konvenční technice nepřesahují 72 Gy při cíleném ozařování prostaty. Na oblast malé pánve při ozařování lymfatických uzlin aplikujeme 45 – 50 Gy

po 1,8 – 2,0 Gy normofrakcionací, následuje boost na oblast prostaty a dosycení dávky na 65 – 72 Gy. ⁽²¹⁾

Ozařovací parametry karcinomu prostaty pro radioterapii konvenční technikou nabízí tabulka č. 5 v příloze.

3D konformní radioterapie (3D-CRT) je prováděna za užití moderních terapeutických přístrojů, které jsou schopny dodat velké množství individuálně tvarovaných polí při automatické kontrole počítačem. Kromě snížení rizika poddávkování či předávkování je možné též dosáhnout redukce komplikací ve zdravých tkáních, což umožňuje zvýšit dávku na tumor při minimalizaci vedlejších účinků radioterapie. ⁽²¹⁾

Nejvíce klinických zkušeností s 3D-CRT je právě u karcinomu prostaty. Existuje řada prací, které porovnáním DVH (dose volume histogram) prokazují nižší expozici rektu a močového měchýře při 3D-CRT než při konvenční technice. ⁽²²⁾

Většina plánů využívá více bočných a šikmých polí (obvykle 4 – 7 polí), z nichž každé je vytvářeno podle cílového objemu ve 2 rovinách. K zajištění přesnosti se pořizují CT skeny po 5 mm se vzdáleností 3 cm kraniálně od semenných váčků a 3 cm kaudálně pod prostatu a CT skeny po 10 mm v oblasti od dolního břicha po inguiny. ⁽²¹⁾

Dávky při užití této velice přesné metody byly postupně eskalovány až na 81 Gy při užití, 1,8 Gy na frakci. ⁽²¹⁾

Plánování radioterapie na základě CT umožňuje konturovat cílový objem a rizikové orgány na jednotlivých axiálních řezech s následnou 3D rekonstrukcí. ⁽¹⁹⁾

Reprodukovatelná identická poloha pacienta při ozařování je zajištěna polohovacím zařízením, laserovým zaměřením polohy pacienta či kontrolou rentgenovým obrazem přímo na ozařovacím stole (portální snímkování). ⁽¹⁰⁾

Tvar ozařovaných polí je individuálně upravován podle tvaru cílového objemu systémem lamel v hlavici lineárního urychlovače pomocí multileaf kolimátoru. Tato technika umožňuje homogenní ozáření cílového objemu a dostačující šetření kritických orgánů. Nevýhodou je nemožnost tvarování dávky okolo konkávních objemů. ⁽²⁰⁾

IMRT (intensity modulated radiotherapy, radioterapie s modulovanou intenzitou) představuje pokročilou metodu konformní radioterapie, kdy se k modulaci tvaru svazku připojuje také modulace jeho intenzity. ⁽¹⁰⁾

IMRT moduluje svazek pro každé ozařovací pole ve 3 rozměrech. Výhodou této techniky je přesnější tvarování dávky okolo cílového orgánu, ovšem za cenu výrazně vyšší pracnosti a větší citlivosti techniky na nepřesnost provedení.

IMRT je standardní technikou pro radioterapii tvarově složitějších cílových objemů. Lepší dávková distribuce se odráží v menší toxicitě léčby.

IMRT lze využít pro cílené nehomogenní ozařování, jak je tomu například u technik simultánního integrovaného boost (SIB) pro cílené zvýšení dávky na nádor prostaty. Při této technice se cílové objemy ozařují z vysokého počtu polí menší velikosti, s velmi přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu. Kritické orgány jsou maximálně šetřeny, což umožňuje další významnou eskalaci dávky na prostatu. ⁽²⁰⁾

IGRT (image guided radiotherapy, obrazem řízená radioterapie) využívá k nastavení pacienta na ozařovacím stole kontrolu cílového objemu trojrozměrným rentgenovým obrazem. ⁽⁹⁾

Principem této metody je zobrazení pacienta před frakcí radioterapie na ozařovacím stole v ozařovací poloze, srovnání této polohy s referenční polohou použitou pro plánování, korekce polohy a až poté provedení vlastního ozáření. ⁽²⁰⁾

V současné době se používá tato technika v několika formách:

- technika zobrazení kostěných struktur – nejjednodušší varianta, kompenzuje polohu pacienta, nikoliv polohu prostaty
- technika implantovaných markerů – při plánování radioterapie se implantují do prostaty zlatá zrna, která jsou potom vyhledávána pomocí RTG zobrazení před každou frakcí radioterapie, korekce je prováděna s ohledem na prostatu
- technika „cone-beam“ CT – CT v ozařovací poloze pomocí RTG ramen urychlovačů, obraz se porovnává s obrazem referenčním
- technika lokalizace pomocí ultrazvuku
- technika implantovaných elektromagnetických transponderů

V současnosti lze říci, že techniky IGRT jsou pro 3D-CRT doporučovanou metodou, pro IMRT a stereotaktické techniky nutnou podmínkou.

Hlavním výstupem použití IGRT technologií je optimalizace bezpečnostních lemů v rámci jednotlivých pracovišť a optimalizace těchto lemů pro jednotlivé pacienty (adaptivní radioterapie).⁽²⁰⁾

BRT (brachyradioterapie) prostaty s kurativním záměrem představuje aplikaci vysokých dávek zdrojem zavedeným do těsné blízkosti tumoru. Záření je distribuováno cíleně do prostaty s relativním šetřením kritických orgánů. Užití BRT v kombinaci se zevním ozářením zvyšuje celkovou dávku v oblasti prostaty a zlepšuje výsledky léčby.⁽²¹⁾

Mezi hlavní výhody patří strmý dávkový gradient a eliminace nepřesností způsobených nedosáhnutím cílového naplánovaného objemu. Mezi nevýhody potom invazivita výkonu a jistá nepřesnost související s definicí cílového objemu.⁽²⁰⁾

Technikou BRT se do prostaty aplikuje dávka 30 – 35 Gy jako boost při kombinaci se zevním ozářením.⁽²¹⁾

BRT může být prováděna buď prostřednictvím radioaktivního zdroje zavedeného do nádoru trvale (permanentní implantace) nebo jen krátkodobě (dočasná implantace).⁽⁸⁾

V současné době se používá permanentní LDR BRT (brachyradioterapie s nízkým dávkovým příkonem) a dočasná intersticiální HDR BRT (brachyradioterapie s vysokým dávkovým příkonem).⁽²⁰⁾

Přehled jednotlivých radionuklidů, které se využívají pro BRT karcinomu prostaty, se nachází v tabulce č. 6 v příloze.

LDR brachyradioterapie je indikována zejména u prognosticky příznivých nádorů. HDR brachyradioterapie je indikována obvykle v kombinaci se zevním ozářením jako dosycovací dávka (boost). U nízké rizikových karcinomů prostaty byly publikovány přijatelné výsledky i pro samostatnou HDR brachyradioterapii.⁽²⁰⁾

Výhodou kombinace EBRT a BRT oproti samostatné brachyterapii je vyšší dávková homogenita v cílovém objemu a možnost větších bezpečnostních lemů.⁽⁸⁾

Paliativní radioterapie vede ke zmírnění nebo k odstranění symptomů nádorového onemocnění (bolest, útlak, krvácivé stavy) a prodloužení přežití. ⁽²¹⁾

Paliaci indikujeme při lokoregionálně pokročilém nádoru prostaty, u generalizovaného postižení na oblast kostních metastáz. Příznivá odpověď na radioterapii je v 70 – 90 %. ⁽¹⁸⁾

Efekt ionizujícího záření v případě metastatického postižení skeletu je dán především potlačením a zničením vlastních nádorových buněk, které způsobují bolest. Paliativní radioterapie se užívá jako prevence vzniku fraktury v místě metastázy, usnadnění srůstu chronické fraktury, zlepšení kvality života nemocného a zlepšení jeho pohyblivosti. ⁽¹⁸⁾

Využívá se zevní ozařování po dobu 1 – 4 týdnů, lze použít i jednorázové ozáření vyšší dávkou. Mnohočetné a drobné metastatické postižení skeletu může analgeticky reagovat také na nitrožilní podání radiofarmaka (samarium) na oddělení nukleární medicíny. ⁽¹⁸⁾

Jako **profylaktickou radioterapii** u karcinomu prostaty označujeme ozáření prsních žláz, které se zvětšily následkem podání estrogenů (dřívější forma hormonální terapie karcinomu prostaty). ⁽¹⁸⁾

Ozáření snižuje bolestivost gynekomastie. ⁽²¹⁾

Chirurgická léčba

Cílem operativního výkonu je vyléčit karcinom ještě před jeho rozšířením mimo prostatu nebo zpomalit průběh onemocnění. ⁽⁹⁾ Tumor se nesmí šířit mimo pouzdro a nesmí být pozitivní lymfatické uzliny. ⁽²¹⁾

U lokalizovaného karcinomu prostaty (T₁₋₂N₀M₀) spočívá chirurgická terapie v odstranění celé žlázy s pouzdem a semennými váčky a v následné anastomóze močového měchýře se zadní močovou trubicí. U pacientů s PSA vyšším než 10 ng/ml se standardně provádí také pánevní lymfadenektomie. ⁽¹³⁾

Operace ovlivňuje sexuální potenci a zahrnuje riziko erektilní dysfunkce. Použití techniky nervy šetřící operace zvyšuje pravděpodobnost, že muž zůstane i po operaci potentní. ⁽⁹⁾

Hormonální léčba

Asi 80 % karcinomů prostaty je hormonálně dependentních. Růst tumoru je ovlivněn mužskými pohlavními hormony, androgeny. Snížení hladiny těchto hormonů pomáhá zpomalit růst nádoru. ⁽⁹⁾

Hormonální léčba se využívá k léčbě pokročilého karcinomu prostaty, po selhání chirurgické a radiační léčby nebo jako první fáze léčby ke zmenšení nádoru před operací či radiační léčbou. Cílový objem prostaty se zredukuje až o 36 % a tím se sníží riziko iradiačního poškození kritických orgánů. ⁽¹⁰⁾

Hormonální léčba je založena na androgenní ablaci. Hladina testosteronu klesá během 1 měsíce na kastrovační hodnoty. Rozlišujeme 2 typy antiandrogenů, steroidní (cyproteronacetát) a nesteroidní (bicalutamid, flutamid).

Androgenní ablace bývá doprovázena nežádoucími účinky, mezi které patří návaly horka, pocení, ztráta libida a potence, úbytek kostní a svalové hmoty a u dřívějších preparátů také gynekomastie. ⁽⁹⁾

Velmi důležité je načasování hormonální léčby. Hormonálně dependentní nádory se po 2 – 3 letech stávají k hormonální léčbě refrakterními. Účinnost léčby je tedy časově omezená. Preparát se podává během určitého období a následně se přechodně terapie přeruší. Tím se udržuje nádor hormonálně citlivý delší dobu, než při standardní kontinuální hormonální léčbě. ⁽¹³⁾

Chemoterapie

Podávání léků, které zabíjejí nádorové buňky, cytostatik, je účinné u pacientů s pokročilým nebo hormon-refraktérním karcinomem prostaty. Klinické studie ukázaly, že chemoterapie může zmírnit příznaky nemoci, snížit hladinu PSA, zmenšit objem nádoru a zpomalit progresi karcinomu prostaty. Moderní cytostatika dokážou prodloužit

přežití pacientů s pokročilým onemocněním s metastázemi. Zmírňují příznaky onemocnění (bolest, hubnutí, slabost) a mohou prodloužit život pacienta. ⁽⁹⁾

1.5. Specifické nežádoucí účinky radioterapie prostaty

Kritickými orgány pro ozařování karcinomu prostaty jsou rektum, močový měchýř, bulbus penis, kličky tenkého střeva, případně hlavice kostí stehenních. S těmito orgány souvisí také nežádoucí účinky. ⁽¹⁹⁾

Vyšší dávka záření na tumor znamená vyšší kontrolu nad nemocí (větší destrukce tkáně). Pro kritické orgány platí to samé, větší destrukce tkáně se vzrůstající aplikovanou dávkou. ⁽²⁰⁾

Pravděpodobnost vyléčení karcinomu prostaty je nutno vždy chápat v kontextu možných nežádoucích účinků. Radiační onkologie je oborem, který velmi přísně hodnotí nežádoucí účinky léčby a kritéria přijatelnosti nežádoucích účinků jsou nastavena na nízkou hladinu. ⁽⁸⁾

Nežádoucí účinky ozařování prostaty mohou být různé a různě intenzivní, lze jim předcházet použitím nejmodernějších postupů a preventivním ošetřováním. ⁽¹⁹⁾

Stádia gastrointestinálních a urinárních nežádoucích účinků představuje tabulka č. 7 v příloze.

Akutní nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (rektální a urinární) vyžadující specifickou medikaci se vyskytují u 60 % pacientů. Začínají se objevovat během třetího týdne léčby a mizí pár dní až týdnů po ukončení terapie. ⁽²¹⁾

Celkové nežádoucí účinky mohou připomínat chřipku (slabost, malátnost, bolesti hlavy, únava), vyskytují se při ozáření velkého objemu tkáně (břicho, malá pánev). Může se vyskytnout nevolnost a zvracení, které lze redukovat volbou lehké a pestré stravy spojené s dostatečným přísunem vitamínů (kromě vitamínu B12).

Projevy obvykle odezní do dvou měsíců po ukončení radioterapie. Jsou poměrně lehce zvládnutelné dietními a režimovými opatřeními, případně medikamentózní léčbou (analgetika, spasmolytika, antidiaroeika, chinolinová chemoterapeutika). Frekvence

závažnějších komplikací se pohybuje okolo 1 – 3 % v závislosti na použité technice ozařování. ⁽⁸⁾

Ozáření střevní sliznice doprovází enteritida s tenesmy (nepříjemné až bolestivé nucení na stoličce), zvýšené nadýmání, průjmová stolice, často s příměsí hlenů či krve a s tím spojený diskomfort konečníku. ⁽¹⁹⁾

Poiradiační proktitida je nejčastějším nežádoucím účinkem radioterapie karcinomu prostaty. Obtíže se stupňují se zvyšující se dávkou a mohou vyústit až v perforaci střeva. ⁽¹⁹⁾

Jako léčbu volíme lehce stravitelnou stravu s vyloučením nadýmajících a kořeněných jídel, případně užívání obstipancií. ⁽¹⁷⁾

Močový měchýř patří k radiorezistentnějším orgánům vývodných cest močových, přesto jej řadíme ke kritickým orgánům při ozařování prostaty.

Způsobuje to blízkost lůžka tumoru, do kterého je distribuovaná vysoká dávka. Nežádoucí účinky se projevují atrofií epitelu, častým močením, hematurií, teleangiektázií, hemoragickou cystitis vyúsťující až v nekrózu a sníženou kapacitu močového měchýře. ⁽¹⁹⁾

Vyskytuje se zvýšená urgence a frekvence močení, impotence, bolestivé stahy při močení, pálení a řezání. V klinickém projevu dominuje dysurie v důsledku radiační cystitidy. ⁽⁸⁾

V průběhu léčby se opakovaně kontroluje moč, aby poiradiační problémy nezastřely infekční zánět močového měchýře či močové trubice. V průběhu léčby je nutný dostatečný příjem tekutin (2,5 – 3 litry denně). ⁽¹⁹⁾

Akutní kožní reakce se projevuje erytémem, u některých nemocných až suchou či vlhkou deskvamací. Rozvíjí se nejčastěji na dorzálním vstupním ozařovacím poli, v rýze intergluteální. Nemocný si stěžuje na citlivost až bolestivost pokožky, pociťuje svědění či lehké pálení. ⁽¹⁹⁾

V místě vstupního pole se vyskytuje zarudnutí až mokvání v oblasti záhybů, pigmentace a ztráta ochlupení. Obtíže do 1 -2 měsíců po ukončení radioterapie ustupují.⁽⁸⁾

K prevenci rizika rozvoje kožní reakce se doporučuje již od zahájení ozařování nosit volné, nedráždivé, nejlépe bavlněné spodní prádlo. Sprchování vlažnou až lehce teplou vodou, kůže se šetrně osuší jemným bavlněným ručníkem pouze přikládáním, nikoliv třením.⁽¹⁷⁾

Chronické nežádoucí účinky

Chronické nežádoucí účinky se vyvíjí 3 a více měsíců po ukončení radioterapie nebo začínají během léčby a přetrvávají déle než 3 měsíce po jejím ukončení. Riziko pozdních defektů se zvyšuje se zvyšující se dávkou nad 70 Gy.⁽²¹⁾

Obecně lze uvést, že čím větší je akutní reakce, tím je riziko pozdních nežádoucích účinků vyšší a méně předvídatelné.⁽²⁰⁾

Příčinou pozdních nežádoucích účinků je poškození vazivové tkáně v důsledku interakce těchto buněk s ionizujícím zářením. Klinickým důsledkem ozařování je radiační fibróza, projevující se atrofii sliznic, stenózami, tvorbou teleangiektázií nebo v nejtěžší formě tvorbou poiradiačních vředů či píštělí.⁽⁸⁾

Chronické nežádoucí účinky jsou trvalého charakteru a mohou významně ovlivnit život pacienta. Jejich léčba je pouze symptomatická.⁽⁸⁾

Střevní sliznice bývá postižena stenózami, píštělemi, vředy vyúsťujícím až v perforaci střevních kliček.⁽¹⁹⁾

Chronická poiradiační proktitida vzniká jako reakce flexibilních tkání, zejména pojivové tkáně rektu a cév, na ionizující záření v období od 9 měsíců do 22 let po skončení radioterapie. Typicky se projevuje rektorhagií a tenesmy.

V léčbě se uplatňují lokálně aplikovaná protizánětlivá léčiva (mesalin) a spasmolytika (oxybutin). V případě perzistujícího krvácení je vhodná laserová koagulace teleangiektatických cév. V ojedinělých případech je nutná dočasná odlehčovací stomie.

Četnost výskytu radiační proktitidy je závislá na postupech používaných na jednotlivých pracovištích a musí být vždy korelována s léčebnými výsledky. ⁽²⁰⁾

Chronické nežádoucí účinky zasahují také močový měchýř. Nejčastěji se vyskytuje poiradiační cystitida, svrašťelý močový měchýř či píštěle komunikující se střevem, zmenšená kapacita močového měchýře a zúžení močové trubice. ⁽⁸⁾

Z klinických projevů dominuje hematurie a snížení kapacity močového měchýře. Inkontinence je zcela raritní. ⁽²⁰⁾

Mužský reprodukční systém může postižen azoospermií a impotencí. ⁽¹⁸⁾

Na ozařované kůži se objevuje atrofie, pigmentace až depigmentace. Vlivem jizevnatých změn vzniká fibróza a edém podkoží v oblasti třísel, šourku a dolních končetin ⁽⁸⁾

1. CÍLE PRÁCE a HYPOTÉZY

Cíle: Cílem mé práce bylo zhodnocení toxicity radioterapie karcinomu prostaty konvenční technikou. Kritickými orgány v ozařované oblasti jsou sliznice močových cest a rekta, v případě ozařování celé malé pánve také sliznice tenkého střeva. Hodnotila jsem četnost vedlejších nežádoucích účinků, místo jejich výskytu a dobu vzniku. Údaje dostupné z odborné literatury jsem porovnávala se konkrétními případy.

Data pacientů jsem získala z archivu Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a.s., kde byli nemocní s karcinomem prostaty ozařováni konvenční technikou v letech 2003 - 2006.

Hypotézy: Toxicita radioterapie karcinomu prostaty konvenční technikou se více projeví u pacientů s prodělanou chirurgickou léčbou, než u pacientů bez operace.

Výskyt vedlejších účinků při ozařování nádorů prostaty konvenční technikou na zkoumaném pracovišti je nižší, než udává literatura.

2. METODIKA

V Nemocnici České Budějovice a.s. bylo v letech 2003 – 2006 ozařováno konvenční technikou radioterapie pro diagnózu karcinom prostaty celkem 192 pacientů.

V roce 2006 byla na tomto pracovišti zavedena moderní, přesnější metoda ozařování 3D-CRT, která postupně konvenční techniku ozařování nahradila. Tento trend se projevil i v ozařování prostaty. Z celkového počtu 67 pacientů léčených v roce 2006 byl u 46 % z nich ozařován PTV1 (prostata a semenné vajíčky) konvenční BOX technikou ze 4 polí a boost na PTV2 (prostata) byl proveden změnou techniky na 3D - CRT z 5-ti polí.

2.1 Výsledky vlastního pozorování

Data pacientů, kteří splňovali kritéria pro můj výzkum, jsem hodnotila z několika hledisek, která mohla ovlivnit průběh radioterapie a výskyt nežádoucích účinků, získaná data jsem porovnávala s údaji z odborné literatury.

Všichni pacienti byli starší 50-ti a mladší 85-ti let, největší zastoupení měli muži ve věkovém rozpětí 61 – 70 let (49 %) a dále 71 – 80 let (36 %). Věkové rozmezí všech sledovaných pacientů znázorňuje graf č. 2 v příloze.

Tato data se shodují s tvrzením z odborné literatury, že rizikovým faktorem pro vznik karcinomu prostaty je věk a jeho incidence vzrůstá od 50. roku života, přičemž více než 80 % případů je ve věkové kategorii nad 65 let. ⁽⁹⁾

Ve sledovaném období byli léčeni pacienti s různě pokročilým onemocněním. S největší četností jsem se setkala u $T_2N_0M_0$ (52 %), $T_1N_0M_0$ (19 %) a $T_3N_0M_0$ (16 %). Jedná se tedy o nádory postihující pouze prostatu, bez šíření do regionálních uzlin či vzdálených metastáz. Zastoupení jednotlivých stádií onemocnění podle TNM klasifikace zobrazuje graf č. 3 v příloze.

Tyto výsledky odpovídají údajům dostupným z odborné literatury, která udává, že kurativní radioterapii indikujeme v případě lokalizovaného karcinomu ($T_{1-3}N_0M_0$), nikoliv u generalizovaného onemocnění. ⁽¹³⁾

Gleason score, určující histologickou povahu nádoru, bylo různorodé. Nejvíce pacientů (24 %) se léčilo se středně diferenciovaným nádorem GS 5 a dále GS 6 (22 %), okolo 15 % pak s GS 4, GS 7 a GS 8. Nejméně pacientů jsem zaznamenala u extrémů GS 1 (pouze 1 pacient ve sledovaném období) a GS 10 (žádný případ). Podrobný přehled GS všech 192 pacientů je zaznamenán v grafu č. 4 v příloze.

Z odborné literatury nelze získat údaje, pro které GS je léčba ozařováním nejvhodnější. Dostupné jsou informace o vhodné kombinaci radioterapie s jinými modalitami léčby v závislosti na GS.

U pacientů s nízkým rizikem (GS 2 - 4) není ve výsledku rozdíl mezi kurativní chirurgickou léčbou a radioterapií. ⁽¹⁰⁾ U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem (GS 5 – 6) nejčastěji indikujeme radioterapii v kombinaci s hormonální léčbou, u mladých pacientů s pokročilým onemocněním GS 7 a vyšším se indikuje prostatektomie s následnou adjuvantní radioterapií. ⁽¹³⁾

Jednotlivá ložisková dávka na frakci byla rovna či vyšší 2 Gy u všech ozařovaných pacientů. Celková ložisková dávka s drobnými nuancemi dosahovala 72 Gy (více pouze v souvislosti se zavedením 3D-CRT).

Moje výsledky ohledně velikosti celkové dávky při užití konvenční techniky se shodují s odbornými články. Trend zvyšování celkové ložiskové dávky až k 80 Gy je možné následovat pouze se zavedením přesnějších, moderních technik, aby se zabránilo závažnému poškození kritických orgánů.

Pacienti byli ozařováni ze tří (T-technika), čtyř (BOX technika) nebo z pěti polí (3D-CRT). Nejvíce pacientů (93 %) bylo ozařováno BOX technikou, T - technikou 4 % a z 5 polí jen 2 % (viz graf č. 5 v příloze).

U rozsáhlejších nádorů (v 51 %) zahrnoval PTV1 malou pánev, po dávce 46 Gy se aplikoval boost na PTV2 (prostata a semenné vajíčky), po dosažení 50 – 60 Gy se

zmenšilo pole na PTV3 (prostata) s konečným dosycením na 72 Gy. Nebo po dosažení 40 Gy došlo ke zmenšení pole na PTV2 (prostata a semenné v​ačky) a dosycení do 72 Gy.

U menších n​adordů (45 %) zahrnoval PTV1 prostatu a semenné v​ačky, ozařov​an byl do 50 – 60 Gy, n​asledoval boost na PTV2 (prostata) do 72 Gy.

V​yrazn​ejší akutn​í vedlejší účinky, které vyžadovaly l​ečarskou intervenci, byly zaznamenány u 55 % l​ečených pacientů. Zhodnocení jejich stupn​e nebylo možné z ozařovacího protokolu zjistit.

Tyto v​ysledky odpov​idají dostupným informacím, a to, že akutn​í nežádoucí účinky (společn​e rektální i urinární), které vyžadují l​ečarský z​asah, se vyskytují u 60 % pacientů l​ečených radioterapií. ⁽⁸⁾

U 59 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky spojené s ozařením střevní sliznice (podrobn​e viz graf č. 6 v p​íloze), u 31 % potom potíže t​ykající se močové soustavy (podrobn​e viz graf č. 7 v p​íloze). Nejčast​ejší v​šak byla jejich vzájemná kombinace (průjem, dysurie). V n​ěkolika p​ípadech se vyskytly také kožn​í projevy v oblasti vstupn​ího pole.

Akutn​í potíže byly zvládnuty medikamentózn​e či úpravou dietn​ích n​avyků a ustoupily b​ehem l​ečby či krátce po jejím skončení.

Procento pacientů, u kterých došlo k projevům akutn​ích nežádoucích účinků, bylo v každém monitorovaném roce velice podobn​e a p​íliš se nelišilo od 55 % pacientů, kteří byli postiženi nežádoucími účinky za cel​e sledované období. Podrobný p​ehled se nachází v grafu č. 8 v p​íloze.

Chronick​e, pozdn​í účinky nebylo možné sledovat, protože v době jejich možn​ého projevu již pacient nebyl v p​eči odd​elení a v p​ístupn​e dokumentaci se tyto informace nenacházely.

Adjuvantn​í radioterapie jako souč​ast kurativn​í l​ečby karcinomu prostaty byla indikována u 24 % z pacientů, z kontrolovan​ého období. Z celkov​ého počtu

operovaných pacientů prodělalo 95 % TUPR (transuretrální resekce prostaty) a 5 % TVPE (transvezikální prostatektomie). Procentuální podíl pacientů bez operace a jednotlivých typů chirurgického řešení poskytuje graf č. 9 v příloze.

Vedlejší účinky se projevily u 84 % pacientů, kteří podstoupili adjuvantní radioterapii (viz graf č. 10 v příloze). Ze sledovaných nežádoucích účinků se v 73 % projevily potíže postihující gastrointestinální trakt, v 63 % potíže týkající se močového ústrojí a v 15 % byl postižen kožní povrch.

U pacientů neoperovaných se nežádoucí účinky projevily v 46 % (GIT v 68 %, UG ve 28 % a kožní v 9 %), je tedy zřejmé, že operační výkon má negativní vliv na vznik a intenzitu akutních nežádoucích účinků.

3. DISKUSE

Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. bylo v letech 2003 – 2006 léčeno konvenční technikou radioterapie pro karcinom prostaty 192 pacientů.

Karcinom prostaty je v 80 % diagnostikován u mužů nad 65 let. ⁽⁹⁾ K léčbě radioterapií jsou indikováni starší pacienti s lokalizovaným onemocněním do T₃N₀M₀, kteří dají radioterapii přednost před operativním řešením (u klasifikace T₁₋₂). ⁽¹³⁾

Podle mých výsledků byli nejčastěji léčeni pacienti s onemocněním klasifikovaným T₂N₀M₀ a GS 5 ve věku od 60 - 80 let. Pacienti byli ozařováni konvenční technikou 3 - 4 polí a poté, co byla v roce 2006 na pracovišti zavedena 3D-CRT, také z více polí dávkou 2 Gy na frakci do celkové dávky 72 Gy. Toxicita léčby v podobě akutních nežádoucích účinků, která vyžadovala zásah lékaře, se projevila u 55 % léčěných.

Podle výsledků studií uvedených v odborné literatuře se jako nejčastější akutní nežádoucí efekt radioterapie vyskytuje urinární (7 – 36 %) a střevní (10 – 34 %) reakce. ⁽⁹⁾ Odezva na léčbu, která vyžaduje specifickou medikaci, se vyskytuje u 60 % pacientů ⁽²¹⁾. U mnou sledovaných pacientů se akutní celkové střevní potíže vyskytly v 59 %, potíže v oblasti močové soustavy v 31 %.

Tyto potíže byly řešeny úpravou dietních návyků a denního režimu, v závažnějších případech farmakologicky. Všechny akutní nežádoucí účinky byly zvládnuty buď již během radioterapie, nebo častěji po jejím skončení.

Dalším z častějších projevů radioterapie byla kožní reakce v kožních ohybech či tříselech. Tyto potíže byly řešeny standardním postupem bez následků. Odborná literatura uvádí, že akutní kožní reakce se mohou vyskytnout již při dávce 2Gy, přesto se erytém projeví až průběhu několika týdnů od zahájení ozařování v závislosti na frakcionaci. ⁽²⁸⁾ Je tedy zřejmé, že výskyt erytému je nutné redukovat hygienickými návyky a denním režimem každého ozařovaného pacienta.

Adjuvantní ozáření lůžka nádoru po odstranění prostaty snižuje riziko lokální recidivy onemocnění, ale také se tím zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.⁽¹⁰⁾

Údaje z ozařovacích protokolů monitorovaných pacientů toto tvrzení potvrdily. Výskyt nežádoucích účinků vzrostl o 29 % u nemocných, kteří se před ozařováním podrobili chirurgické intervenci (TVPE, TURP).

Po zavedení 3D-CRT boostu v roce 2006 se i přes očekávání neprokázal nižší výskyt nežádoucích účinků.

Přesto zavádění nových plánovacích a ozařovacích postupů v průběhu celého ozařovacího cyklu se významně podílí na snížení toxicity radioterapie prostaty. Zničení nádorových buněk karcinomu prostaty je závislé na celkové ložiskové dávce, proto je žádoucí zavádění moderní techniky k aplikaci vyšších dávek, než dnes standardních 72 Gy. Je prokázáno, že s použitím IMRT lze aplikovat dávku až 80 Gy při stejném či nižším poškození kritických orgánů malé pánve.

4. ZÁVĚR

Snížení toxicity léčby ionizujícím zářením je jedním z hlavních úkolů radioterapie. Nežádoucí účinky zcela eliminovat nelze, ale je možné je redukovat. Citlivý objem malé pánve s množstvím kritických orgánů vyžaduje co nejpřesnější zaměření cílové struktury.

Nejvýznamnějším ovlivnitelným faktorem je charakteristika radioterapie - použitá technika, počet polí, dávka a frakcionace.

Stav pacienta a přidružené choroby jsou činitele, které ovlivnit nelze. Ovšem je nutné do budoucna předpokládat, že se stárnutím populace bude léчено více pacientů vyššího věku. I z tohoto důvodu je žádoucí stále zlepšovat a inovovat léčebné techniky a zpřesňovat plánování i samotné ozařování.

Hypotéza, že adjuvantní radioterapie má větší toxicitu než ozařování bez předchozí operace se potvrdila. Zajišťovací radioterapie byla provázena výraznějšími projevy nežádoucích účinků v 84 %, kdežto samostatná radioterapie v 55 % případů.

V obou případech se jedná o stejné nežádoucí účinky, výskyt rozdílných potíží se neprokázal. Operace před ozařováním má vliv na četnost, nikoliv na rozdílnost nežádoucích účinků.

Hypotéza, že výskyt vedlejších účinků při ozařování nádorů prostaty konvenční technikou na zkoumaném pracovišti je nižší, než udává literatura, se potvrdila.

Akutní nežádoucí účinky, ať už urinární či rektální se podle odborné literatury vyskytují u 60 % případů ⁽²¹⁾, vedlejší účinky u vzorku pacientů, který jsem měla k dispozici, se vyskytly v 55 %.

Pokud se zaměříme na všechny nežádoucí účinky postihující močovou soustavu, pak jsem je zpozorovala u 31 %, literatura udává výskyt v 7 – 36 % ⁽⁵⁾, mé výsledky se přibližují horní hranici, přesto ji nepřekračují. Postižení trávicího traktu se vyskytlo u 59 %, což značně přesahuje data z literatury 10 – 34% ⁽⁵⁾

Uvedená data z literatury nerozlišují techniky radioterapie, do uvedeného údaje se promítla také data pacientů ozařovaných moderními ozařovacími technikami (IMRT, 3D-CRT, IGRT), které prokazují výrazně nižší toxicitu.

Seznam použitých zdrojů

1. SABRA, R. a kol., Karcinom prostaty do roku 2000 nová pojetí, Maxdorf, ISBN 80-85800-60-8, s. 13 – 16
2. VAŇKOVÁ, J., Léčba zářením, Liga proti rakovině, s. 4 - 13
3. KUNA, P., NAVRÁTIL, L. a kol., Klinická radiobiologie, Manus, 2005, ISBN 80-86571-09-2, s. 34 – 48, 118 – 131, 139 (tabulka)
4. FETL, D., CVEK, J., Klinická radiobiologie, Tobiáš, 2008, ISBN 978-80-7311-103-8, s. 29, 40-41
5. NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P., PETRUŽELKA, L., Klinická a radiační onkologie pro praxi, Triton, 2005, ISBN 80-7254-736-4, s. 211 – 219
6. ŠIFFNEROVÁ, H., DOLEČKOVÁ, M., Radioterapie I – III. Doplnkové texty pro posluchače kombinované formy studia studijního oboru Radiologický asistent. Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita České Budějovice, 2007
7. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate> (16. 4. 2011)
8. <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/postaveni-radioterapie-v-lecbe-karcinomu-prostaty-450143> (16. 4. 2011)
9. <http://www.npop.sk/typy-karcinomu/karcinom-prostaty/> (16. 4. 2011)
10. <http://www.europauomo.cz/odborne-clanky.php> (16. 4. 2011)
11. <http://astronuklfyzika.sweb.cz> (16. 4. 2011)
12. http://www.lidovky.cz/pocet-nemocnych-rakovinou-se-ztrojnasobi-fg9-/In_noviny.asp?c=A090606_000007_In_noviny_sko&klic=231897&mes=090606_0 (18. 4. 2011)
13. <http://www.urologieprostudenty.cz/uploads/pdf/karcinom-prostaty.pdf> (18. 4. 2011)
14. http://cs.wikipedia.org/wiki/Ionizuj%C3%ADc%C3%AD_z%C3%A1%C5%99en%C3%AD (18. 4. 2011)
15. http://www.wikiskripta.eu/index.php/Ionizuj%C3%ADc%C3%AD_z%C3%A1%C5%99en%C3%AD (18. 4. 2011)
16. <http://www.linkos.cz/pacienti/slovnicek.php> (18. 4. 2011)

17. <http://www.mou.cz/cz/radiacni-onkologie--ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/article.html?id=68> (18. 4. 2011)
18. http://www.onkoforum.cz/podrobnosti_o/prostata/nadorove_onemocneni_prostaty.htm (19. 4. 2011)
19. <http://theses.cz/id/f2veh8/111409-596517814.pdf> (19. 4. 2011)
20. <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf> (20. 4. 2011)
21. www.europauomo.cz/prispevky/kp.doc (20. 4. 2011)
22. http://eamos.pf.jcu.cz/amos/kra/externi/kra_7169/ch06.htm (20. 4. 2011)
23. <http://www.prostata.nadory.cz/d21.html> (28. 4. 2011)
24. http://fybiomuni.wz.cz/Biostranky/download/09_radiacni_biofyzika.pdf (2. 5. 2011)
25. www.lf2.cuni.cz/info2lf/ustavy/knm/ochrana.pps (2. 5. 2011)
26. <http://www.svod.cz/> (3. 5. 2011)
27. <http://www.solen.cz/pdfs/xon/2008/02/06.pdf> (3. 5. 2011)
28. http://en.wikipedia.org/wiki/Acute_radiodermatitis (19. 6. 2011)

Klíčová slova

adjuvantní radioterapieadjuvant radiotherapy
karcinom prostatyprostate gland cancer
konvenční technikaconventional technique
nežádoucí účinek.....side effect
radioterapieradiotherapy

Přílohy

Graf č. 1:

Incidence nádorů prostaty v závislosti na věku



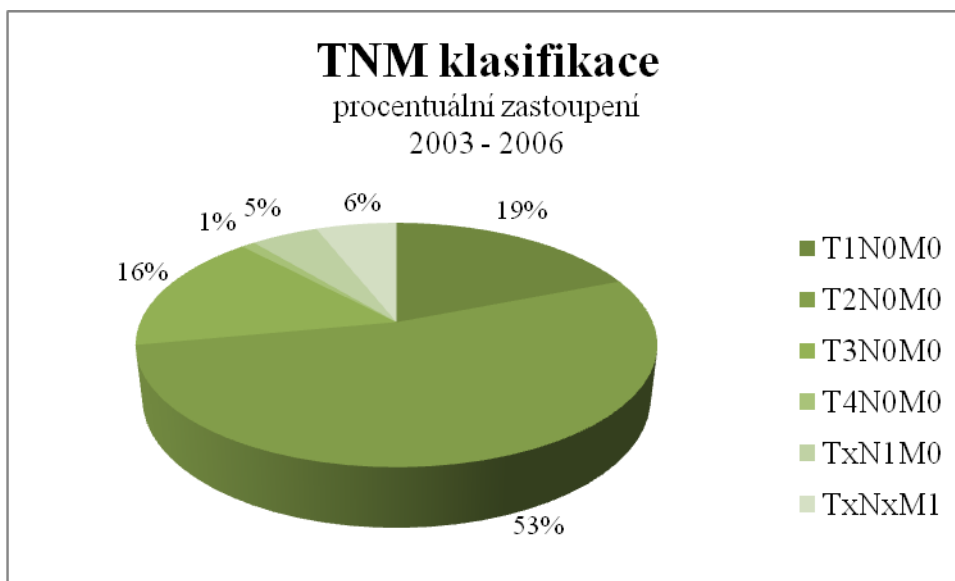
Graf č. 2:

Procentuální zastoupení jednotlivých věkových skupin ve sledovaném období



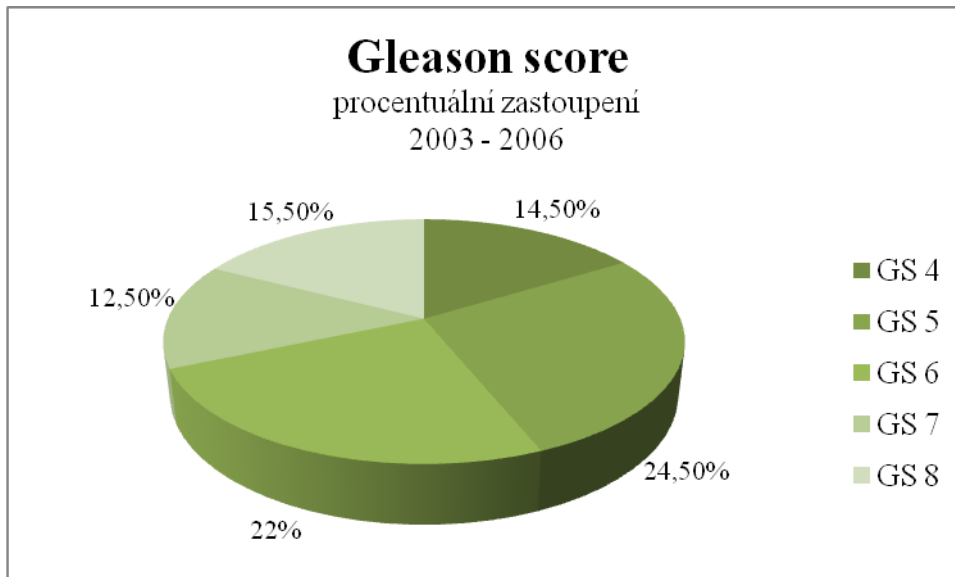
Graf č. 3:

Procentuální zastoupení TNM klasifikace ve sledovaném období



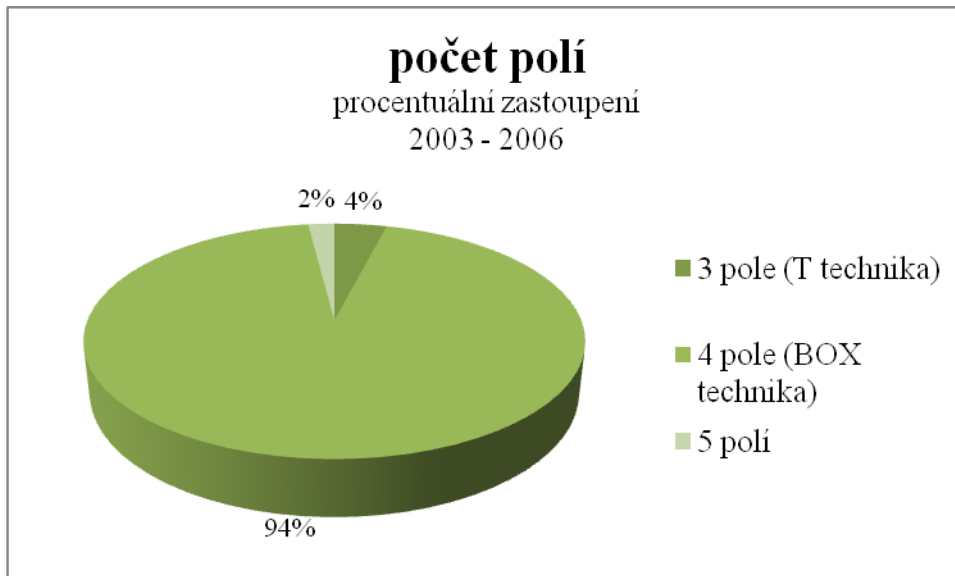
Graf č. 4:

Procentuální zastoupení jednotlivých Gleason score ve sledovaném období



Graf č. 5:

Procentuální zastoupení jednotlivých ozařovacích technik ve sledovaném období



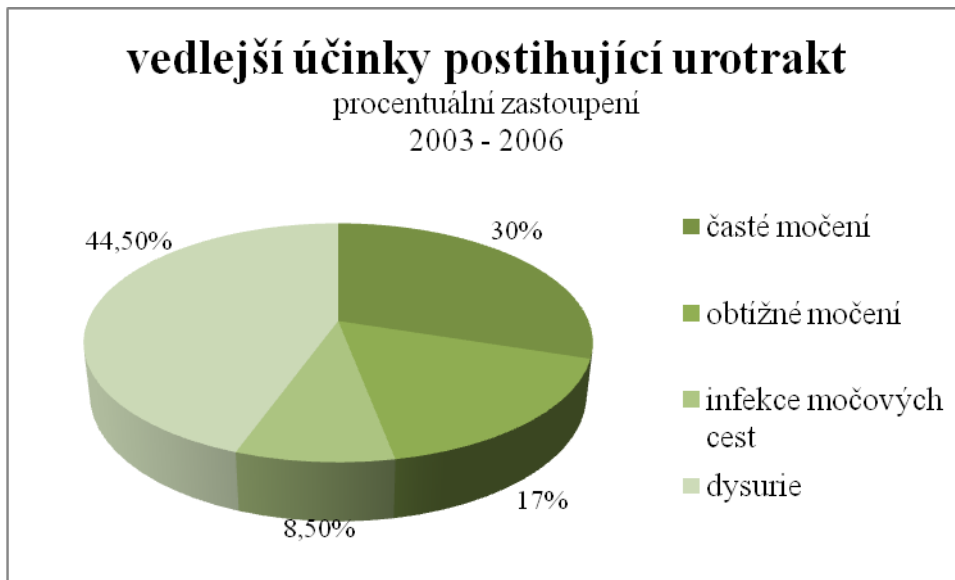
Graf č. 6:

Procentuální zastoupení jednotlivých gastrointestinálních nežádoucích účinků ve sledovaném období



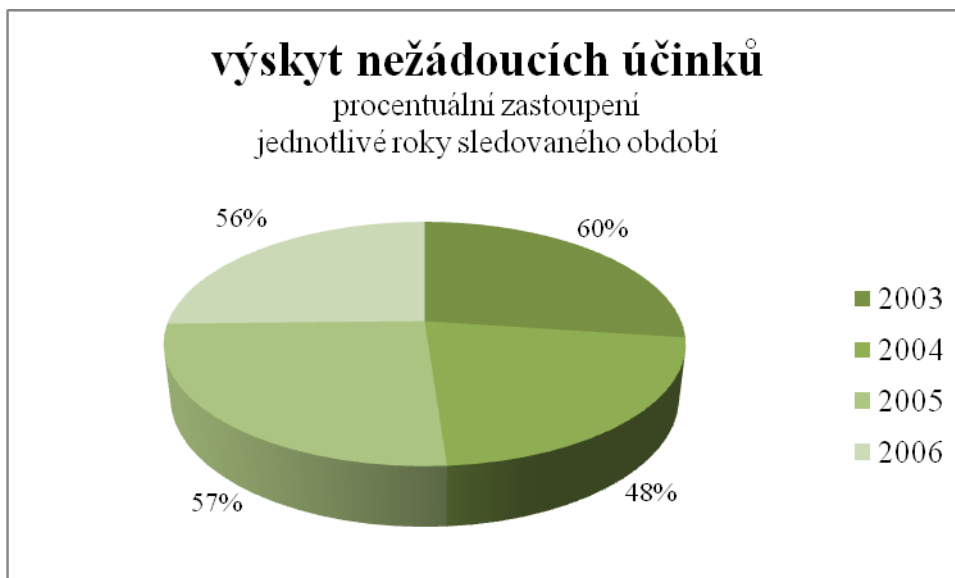
Graf č. 7:

Procentuální zastoupení jednotlivých urogenitálních nežádoucích účinků ve sledovaném období



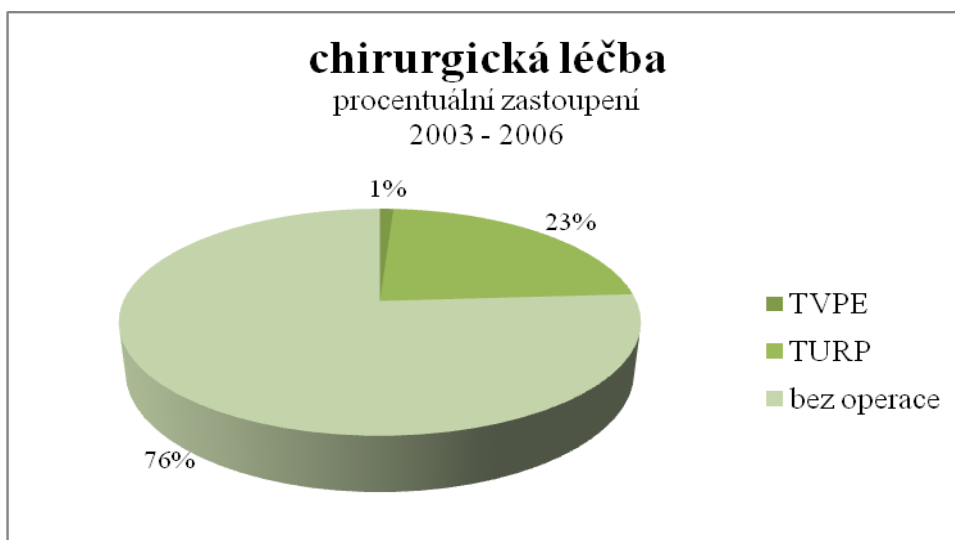
Graf č. 8:

Procentuální zastoupení pacientů, u kterých se v jednotlivých letech sledovaného období vyskytly nežádoucí účinky



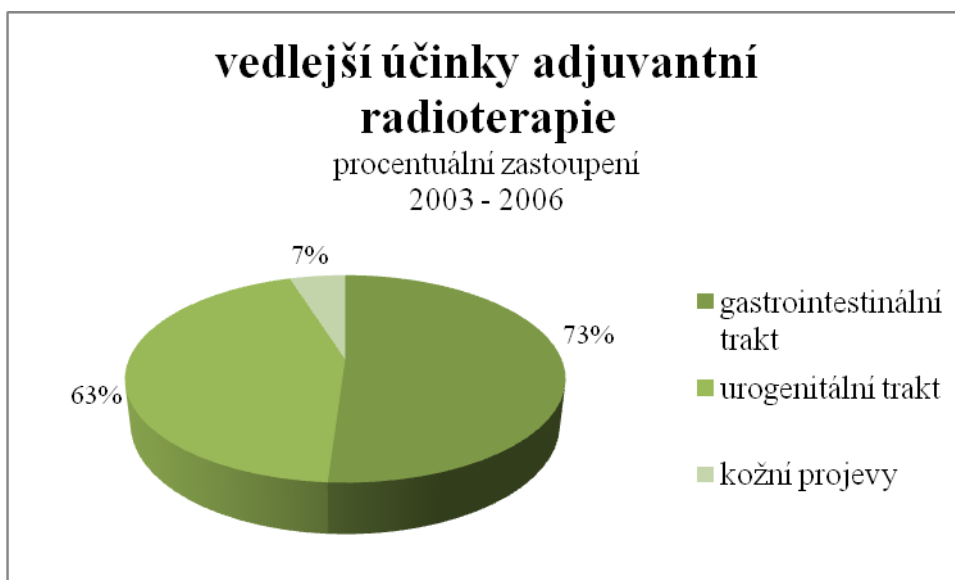
Graf č. 9:

Procentuální zastoupení srovnání pacientů s prodělanou TVPE, TURP a bez operace ve sledovaném období



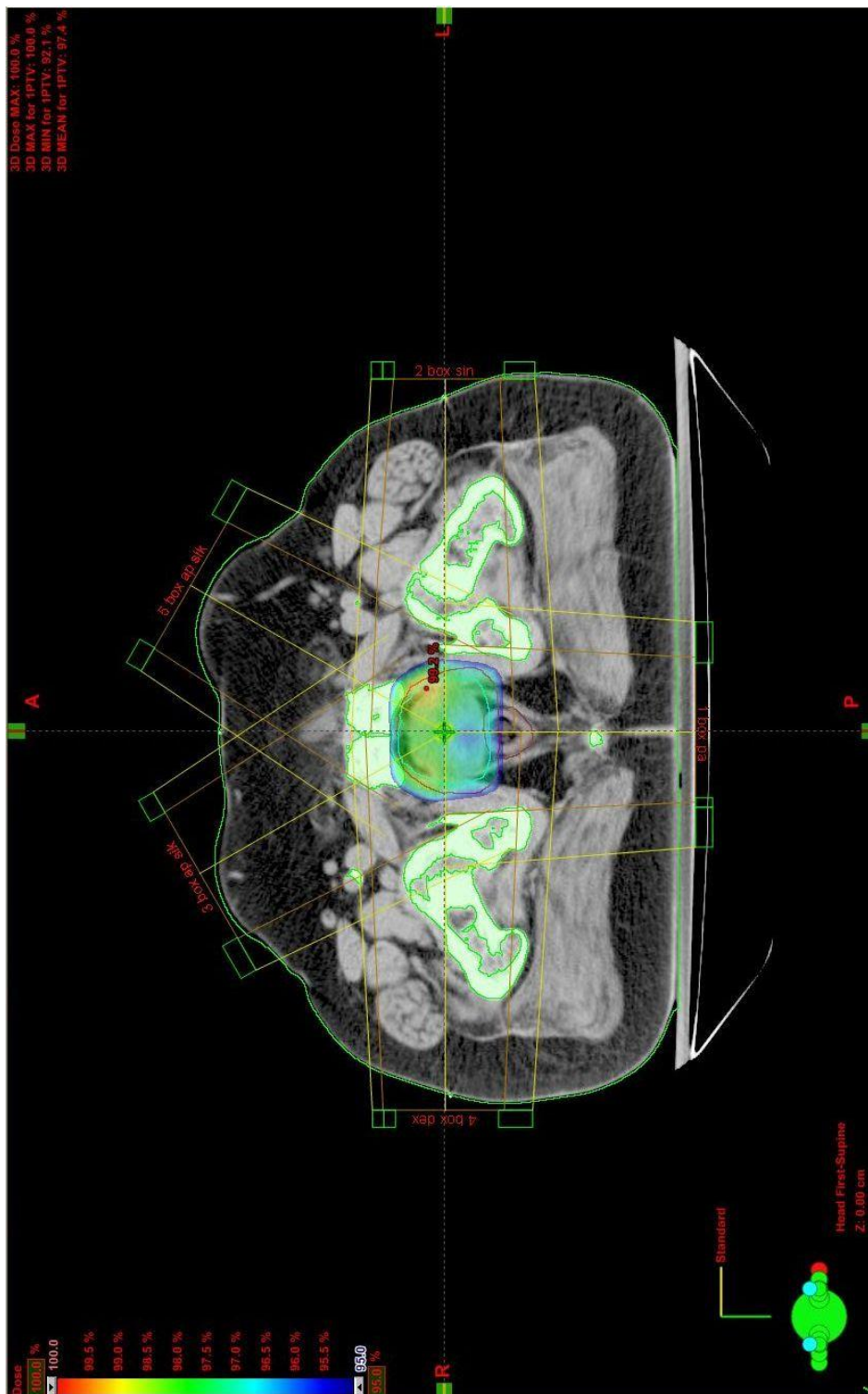
Graf č. 10:

Procentuální zastoupení jednotlivých nežádoucích účinků u adjuvantní radioterapie ve sledovaném období



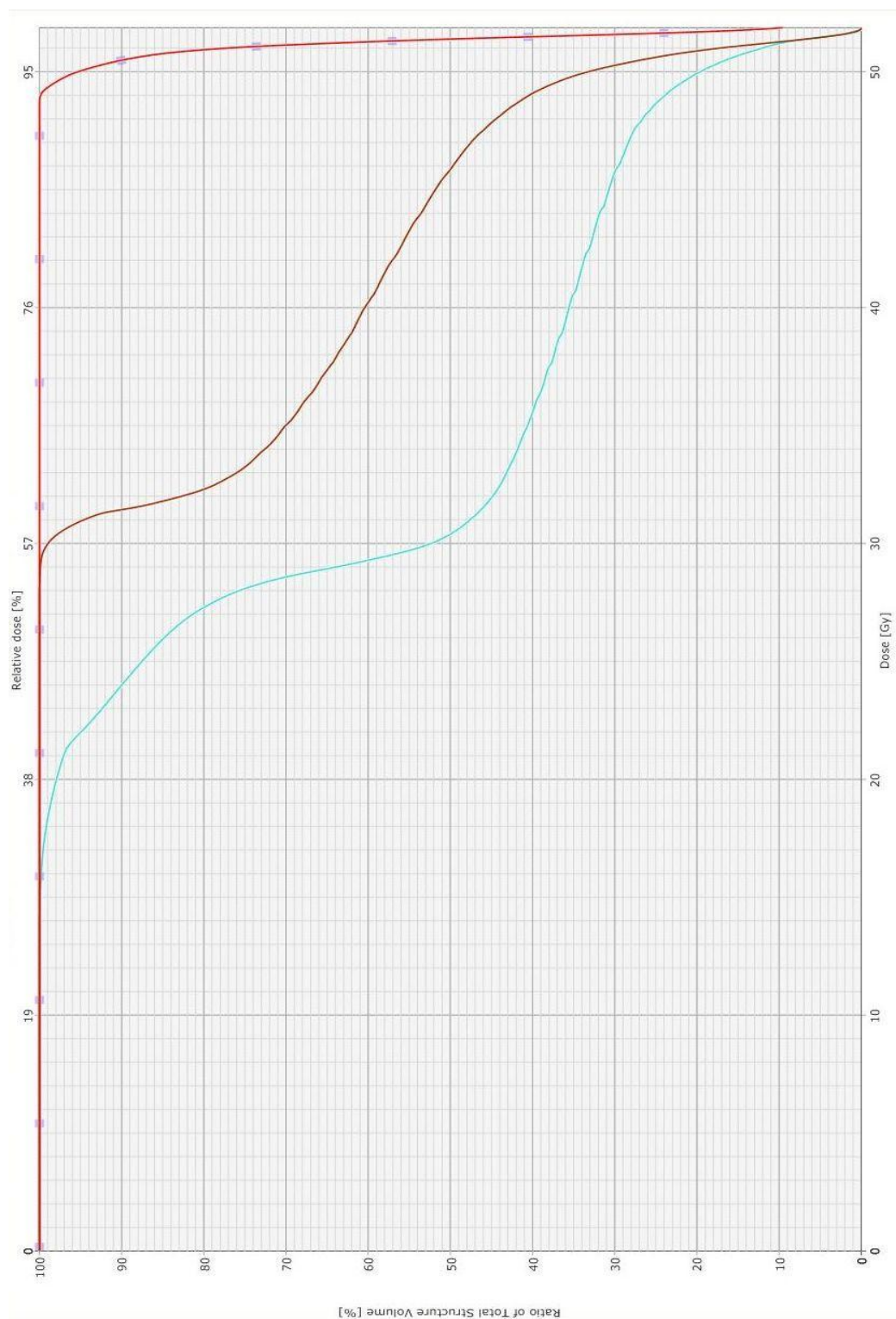
Obrázek č. 1:

Ozařovací technika 5-ti polí, transversální průřez trupu, barevné rozlišení izodóz



Obrázek č. 2:

DVH



Tabulka č. 1:

Akutní nežádoucí reakce, komplikace, TD 5/5, TD 50/5

buňka/orgán	komplikace	TD5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)
lymfocyt	lymfopenie	2	10
zárodečné buňky testis	sterilita	1	2
oocyty	sterilita	6	10
oční čočka	katarakta	6	12
kmenová buňka kostní dřeně	pancytopenie	3	5
ledvina	nefroskleróza/fibróza	23	28
plíce	pneumonitida/fibróza	20	30
játra	radiační hepatopatie	35	40
srdce	perikarditida	43	50
	kardiomyopatie	55	65
tenké střevo	nekróza	50	55
mícha	radiační myelopatie	50	60
mozek	encefalopatie	54	70
sliznice horního zažívacího traktu	vřed	65	75
rektum	vřed	65	75
močový měchýř	vřed	65	75
zralá dospělá kost	osteonekróza, fraktura	65	70

Tabulka č. 2:

Srovnání progresu karcinomu prostaty při léčbě zářením a léčbě chirurgické

	progrese po 5 letech		progrese po 10 letech	
	RAPE	RT	RAPE	RT
$T_{1-2}N_0M_0$	15%	16%	30%	13 – 40%
$T_3N_0M_0$	23%	23%	40 – 60%	40%

Tabulka č. 3:

Srovnání vzniku komplikací po léčbě zářením a léčbě chirurgické

KOMPLIKACE	RAPE v %	RT v %
<i>urinární – kompletně</i>	23 - 51	7 – 36
<i>střevní – kompletně</i>	3 - 21	10 – 34
<i>chronická cystitis</i>		4 – 8
<i>chronická proctitis</i>		1 – 4
<i>inkontinence úplná</i>	1 - 5	7
<i>inkontinence stresová</i>	5 - 20	
<i>striktury uretry</i>	5 - 10	5 – 7
<i>perforace recta</i>	1 - 5	1 – 2
<i>infekce v ráně</i>	2 – 10	
<i>impotence</i>	25 - 95	13 - 40

Tabulka č. 4:

Užití chirurgické léčby a radioterapie

	RAPE	RT
<i>stádium</i>	T1,2	T1-4
<i>věk</i>	mladší, méně než 70 let	bez omezení věku
<i>výhody</i>	vysoké % vyléčení	neinvazivní
<i>komplikace</i>	inkontinence 5 – 20% impotence 30 – 80% mortalita 1 – 2% hematologická diseminace 20%	proctitis 1 - % chronická cystitis 4 -6% impotence 13 – 40%

Tabulka č. 5:

Parametry konvenční techniky radioterapie karcinomu prostaty

technika	4 pole (BOX)	
poloha nemocného	vleže na zádech, ruce za hlavou, fixované dolní končetiny	
doplňující opatření	naplněný močový měchýř	
definice ozařovaného objemu (PTV)	prostata, semenné vázky, regionální lymfatické uzliny	PTV 1
	prostata, semenné vázky	PTV 2
	prostata	PTV 3
vymezení ozařovacího pole	<i>kraniální okraj</i> – rozhraní L5-S1 <i>kaudální okraj</i> – dolní okraj sedacích hrbolů v AP projekci <i>ventrální okraj</i> – střed symfýzy v laterální projekci <i>dorzální okraj</i> – střed sakra v laterální projekci <i>laterální okraje</i> – 1 cm vně kostěných okrajů pánve, 2 cm laterálně od okraje semenných váčků	PTV 1
	<i>kraniální okraj</i> – 2 cm nad okrajem semenných váčků <i>kaudální okraj</i> – dolní okraj sedacích hrbolů v AP projekci <i>ventrální okraj</i> – střed symfýzy v laterální projekci <i>dorzální okraj</i> – rozhraní přední a střední 1/3 rekta v laterální projekci <i>laterální okraje</i> – 2 cm laterálně od okraje semenných váčků	PTV 2
	prostata s lemem 1 – 2 cm	PTV 3
kritické orgány	rektum, tenké střevo	
celková dávka	50 Gy	PTV 1
	60 Gy	PTV 2
	70 Gy	PTV 3
dávka na frakci	1,8 - 2 Gy	

(5)

Tabulka č. 6:

Radionuklidy užívané k BRT karcinomu prostaty

izotop	typ zářiče	T 1/2	střední energie	použití	výhody	nevýhody
<i>jód</i> ^{125}I	γ	60 dnů	28 keV	permanentní aplikace	nízký dávkový příkon, výhodné z hlediska radiační ochrany	nízký dávkový příkon, Gleason score < 7, velmi přesná geometrie, riziko poddávkování
<i>zlato</i> ^{198}Au	γ β	2, 7 dne	1,2 MeV	dočasné i permanentní aplikace	rychlá aplikace vysoké dávky	problematická radiační ochrana, vyšší zátěž zdravých tkání
<i>iridium</i> ^{192}Ir	γ	74 dní	400 keV	dočasné aplikace (boost)		technicky náročná aplikace, vyšší morbidita, nutnost hospitalizace
<i>paladium</i> ^{103}Pd	γ	17 dní	21 keV	permanentní aplikace	vyšší dávkový příkon než ^{125}I	krátká doba využitelnosti, vysoká cena
<i>samarium</i> m ^{145}Sm	γ	340 dní	41 keV	permanentní aplikace	dobrá dávková distribuce, dlouhá použitelnost	současně experimentální použití, příprava klinických zkoušek
<i>ytterbiu</i> m ^{169}Y	γ	32 dní	93 keV		vysoký dávkový příkon, vysoká dávka v malém objemu	krátký T1/2

Tabulka č. 7:

Stádia nežádoucích účinků při ozařování karcinomu prostaty

typ toxicity		1	2	3	4
GIT	<i>a k u t n í</i>	změna frekvence či kvality stolice bez medikace	průjem, odchod hlenů s nutností vložek, bolesti vyžadující analgetika	průjem s infuzí podpornou, odchod hlenů s nutností vložek, distanze kliček na RTG	ileozní stav, krvácení s transfúzí
	<i>p o z d n í</i>	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
UGT	<i>a k u t n í</i>	dvojnásobná frekvence močení, urgencye bez medikace	močení s intervalem > 1 hodina, dysurie a spazmy s medikací	močení s intervalem < 1 hodina, dysurie a spazmy se silnými analgetiky, hematurie	hematurie vyžadující transfúzi, akutní obstrukce, nekróza
	<i>p o z d n í</i>	atrofie sliznice, teleangiektázie, mikroskopická hematurie	stření frekvence močení, intermitentní makroskopická hematurie	těžká frekvence, častá hematurie, redukce kapacity pod 150 cm ³	těžká hemoragická cystitida, redukce kapacity pod 100 cm ³ , nekróza