

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2017**

**Klára Vacíková**



FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

**Klára Vacíková**

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY A JEJÍ  
TOXICITA**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Jan Mařan

PLZEŇ 2017



### Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29. 3. 2017.

.....

vlastnoruční podpis

## Poděkování

Děkuji MUDr. Janu Mařanovi za cenné rady, poskytnutí materiálních podkladů a za odborné vedení při zpracovávání bakalářské práce.

## **Anotace**

Příjmení a jméno: Klára Vacíková

Katedra: Katedra záchranářství a teoretických oborů

Název práce: Radioterapie karcinomu prostaty a její toxicita

Vedoucí práce: MUDr. Jan Mařan

Počet stran – číslované: 56

Počet stran – nečíslované (tabulky, grafy): 20

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 30

Klíčová slova: karcinom prostaty, radioterapie, genitourinární toxicita, gastrointestinální toxicita

### **Souhrn:**

Bakalářská práce se zabývá radioterapeutickou léčbou karcinomu prostaty a její toxicitou. V teoretické části je stručně popsána anatomie a patologie prostaty, dále epidemiologie, klasifikace, diagnostika a léčba karcinomu prostaty, ale především se zaměřuje na radioterapii a její nežádoucí účinky. Praktickou část bakalářské práce tvoří kvalitativní výzkum, který nám popisuje projevy akutní i chronické genitourinární a gastrointestinální toxicity u jednotlivých pacientů. Výzkum se skládá z kazuistik 6 pacientů ve věku 60 – 86 let s karcinomem prostaty, kteří podstoupili radioterapeutickou léčbu na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnici v Plzni.

## **Annotation**

Surname and name: Klára Vacíková

Department: Rescue and technical fields

Title of thesis: Radiotherapy of prostate carcinoma and its toxicity

Consultant: MUDr. Jan Mařan

Number of pages – numbered: 56

Number of pages – unnumbered (tables, graphs): 20

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 30

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, genitourinary toxicity, gastrointestinal toxicity

### Summary:

The core of this bachelor's thesis is the radiotherapy treatment for prostate cancer and its toxicity. The theoretical part contains a brief description of anatomy, pathology, epidemiology, classification and treatment of prostate cancer and concentrates especially on radiotherapy contraindications. The second part consists of qualitative research illustrating manifestations of genitourinary and gastrointestinal toxicity at individual patients. The sample included 6 male patients aged 60 – 86 years with prostate cancer who underwent radiotherapy treatment at the Department of Radiodiagnostics of the University Hospital in Pilsen.



# OBSAH

ÚVOD.....	12
TEORETICKÁ ČÁST .....	13
1 PROSTATA.....	13
1.1 Anatomie a fyziologie.....	13
2 KARCINOM PROSTATY .....	15
2.1 Epidemiologie .....	15
2.2 Etiologie.....	15
2.3 Patologie .....	17
2.4 Klinické příznaky.....	17
2.5 Diagnostika .....	18
2.5.1 Digitální rektální vyšetření .....	18
2.5.2 Prostatický specifický antigen.....	18
2.5.3 Transrektální ultrasonografie s biopsií prostaty (TRUS) .....	19
2.5.4 Další zobrazovací metody k diagnostice karcinomu prostaty .....	19
2.6 Screening .....	20
2.7 Klasifikace .....	21
2.7.1 Klasifikace TNM .....	21
2.7.2 Gleasonovo skóre .....	23
2.8 Klinická stádia .....	23
2.8.1 Rozdělení dle rizika onemocnění .....	23
2.8.2 Rozdělení dle TNM klasifikace.....	24
3 LÉČBA KARCINOMU PROSTATY .....	25
3.1 Algoritmus léčby.....	25
3.2 Aktivní sledování .....	27
3.3 Watchful waiting (observace).....	27
3.4 Chirurgie .....	28
3.5 Hormonální léčba.....	28
3.6 Chemoterapie .....	29
4 RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY .....	30
4.1 Metody radioterapie .....	30
4.1.1 Kurativní radioterapie.....	30
4.1.2 Paliativní radioterapie.....	31
4.1.3 Adjuvantní radioterapie .....	31
4.1.4 Salvage radioterapie .....	31
4.2 Technika ozařování.....	32

4.2.1	Konformní radioterapie (3D-CRT, Conformal radiotherapy) .....	32
4.2.2	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) .....	32
4.2.3	Rotační techniky (tomoterapie, VMAT, Rapidarc) .....	33
4.2.4	Protonová léčba .....	33
4.2.5	Brachyterapie .....	33
4.3	Plánování radioterapie .....	34
4.3.1	Poloha a příprava pacienta .....	34
4.3.2	Frakcionace .....	35
4.3.3	Verifikace .....	35
4.3.4	Cílové objemy .....	36
5	TOXICITA RADIOTERAPIE .....	38
5.1	Gastrointestinální toxicita .....	38
5.1.1	Akutní .....	38
5.1.2	Chronická .....	39
5.1.3	Hodnocení gastrointestinální toxicity .....	39
5.1.4	Faktory ovlivňující vznik gastrointestinální toxicity .....	41
5.1.5	Redukce rizika technikou ozáření .....	42
5.1.6	Režimové opatření .....	43
5.1.7	Léčba gastrointestinální toxicity .....	43
5.2	Genitourinární toxicita .....	44
5.2.1	Akutní .....	44
5.2.2	Chronická .....	44
5.2.3	Hodnocení genitourinární toxicity .....	44
5.2.4	Redukce rizika vzniku genitourinární toxicity .....	45
5.2.5	Léčba genitourinární toxicity .....	46
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	47
6	CÍL PRÁCE .....	47
7	METODIKA .....	47
8	VÝZKUMNÉ OTÁZKY .....	47
9	VÝZKUMNÝ SOUBOR .....	47
10	VLASTNÍ VÝZKUM .....	48
10.1	Kazuistika č. 1 .....	48
10.2	Kazuistika č. 2 .....	51
10.3	Kazuistika č. 3 .....	54
10.4	Kazuistika č. 4 .....	56
10.5	Kazuistika č. 5 .....	59
10.6	Kazuistika č. 6 .....	61

DISKUZE .....	64
ZÁVĚR.....	68
LITERATURA A PRAMENY.....	69
SEZNAM ZKRATEK .....	73
SEZNAM TABULEK .....	75
SEZNAM OBRÁZKŮ .....	76
SEZNAM PŘÍLOH .....	77
PŘÍLOHA A – ANONYMIZOVANÁ MEDICÍNSKÁ DATA .....	78

## ÚVOD

Téma karcinomu prostaty je velice aktuální. Dle statistických údajů má toto onemocnění neustále stoupající incidenci a stává se tak významným problémem z hlediska medicínského ale i z hlediska ekonomického a sociálního. V České republice se jedná o nejčastější onkologické onemocnění u mužů a zároveň je statisticky třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění mužské populace v České republice. Významným rizikovým faktorem je věk pacienta, jelikož riziko výskytu karcinomu prostaty roste se zvyšujícím se věkem. Nejčastěji se karcinom prostaty vyskytuje u pacientů ve věku 63 – 84 let. Neméně důležitými rizikovými faktory jsou však také genetické predispozice a hormonální aktivita. (1)

Na narůstající incidenci se také podílí možnost hodnocení hladiny prostatického specifického antigenu v krvi, který je nyní hlavním nádorovým markerem pro karcinom prostaty. Zvýšená hladina tohoto markeru může odhalit přítomnost karcinomu prostaty i v časných stádiích anebo jeho recidivy po léčbě. Z tohoto důvodu se mužům starším 50 let doporučuje podstoupit preventivní vyšetření hodnoty tohoto markeru. (2)

Radioterapie karcinomu prostaty prošla v uplynulých letech prudkým technickým rozvojem. Vynalezení vysoce konformních technik umožnilo navýšení celkové dávky do karcinomu, čímž se zvýšila účinnost radioterapie. Zároveň také došlo ke snížení následné toxicity, jelikož moderní techniky umožňují přesnější zaměření cílových objemů.

Tato bakalářská práce je rozdělena na dvě hlavní části a to na teoretickou a praktickou část. V teoretické části je stručně popsána anatomie a fyziologie prostaty, dále je popsána patologie, diagnostika, klasifikace a klinické projevy karcinomu prostaty. V kapitole radioterapie jsou popsány metody, ozařovací techniky a plánovací proces. Poslední kapitulu v teoretické části tvoří toxicita radioterapie, ve které jsou popsány projevy a hodnocení závažnosti genitourinární a gastrointestinální toxicity.

Praktickou část bakalářské práce tvoří cíle práce a výzkum ze souboru pacientů, kteří byli indikováni k radioterapii karcinomu prostaty. Formou kazuistik je zde popsána anatomie, diagnostika, indikace a průběh léčby s následnou dispenzarizací, kde jsou u každého pacienta popsány projevy akutní i chronické genitourinární a gastrointestinální toxicity. Tento výzkum probíhal na Onkologické a radioterapeutické klinice ve Fakultní nemocnici v Plzni v době odborných praxí v zimním semestru 2016.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 PROSTATA

### 1.1 Anatomie a fyziologie

Předstojná žláza neboli prostata, je přídatná pohlavní žláza muže a je důležitou součástí mužského pohlavního systému. Tato žláza je uložena pod močovým měchýřem a její velikost je srovnávána s velikostí jedlého kaštanu. Prostata svým tvarem připomíná komolý, předozadně oploštělý kužel. (3)

Prostatu můžeme rozlišit na několik částí – její bazi (*basis prostatae*) a její hrot (*apex prostatae*). Bází je prostata otočená vzhůru a přiléhá těsně k močovému měchýři. Hrot prostaty míří dopředu dolů až k *diaphragma urogenitale*. Skrz prostatu (od baze k hrotu) probíhá část močové trubice (*pars prostatica urethrae*), která dále samostatně pokračuje. *Urethra* nám svým průběhem dělí prostatu na další části, a to na preurethrální a retourethrální. Přední plocha prostaty, preurethrální část, je obrácená k symfýze a zadní plocha, retourethrální část, je obrácena k rektu a tím je prostata hmatná pro vyšetření per rectum. Boční plochy prostaty jsou šikmé, zaoblené a vazivem jsou připojeny k fascii m. levator ani. Povrch prostaty je tvořen vazivovým obalem (*capsula prostatica*), který zahrnuje ještě další dvě vrstvy vaziva – *capsula propria*, na kterou naléhá žilní pletěň (*plexus venosus prostaticus*) prostaty a *capsula periprostatica* - pomocí kterých je prostata poutána k okolním orgánům. (3)

Na prostatě můžeme také rozlišit tzv. zóny žláz a to periurethrální zónu, která obsahuje slizniční žlázy a obklopuje urethru, vnitřní zónu, obsahující submukózní žlázy a rozprostírající se za periurethrální zónou a vnější zónu, která obsahuje hlavní žlázy uložené ve fibromuskulárním stromatu prostaty. (3)

Prostata obsahuje 30 – 50 tuboalveolárních žláz, které jsou tvořeny jednořadým až víceřadým epitelem s plochými až vysokými cylindrickými buňkami, jejichž tvar závisí na hormonální situaci, sekreční aktivitě a stáří muže. Tyto žlázy jsou uloženy ve fibromuskulárním stromatu a ústí – jako ductuli prostatici pomocí 15 až 30 otvůrků ležících na zadní stěně urethry - do *pars prostatica urethrae*, což je úsek močové trubice procházející prostatou. V těchto žlázách vzniká tekutý, bezbarvý, zásaditý sekret, který má zásadité pH (6,4) a tvoří 15 až 30% objemu ejakulátu. Je v něm obsaženo mnoho látek

např.: zinek, prostaglandiny, spermin, spermidin, které se podílejí na stimulaci děložní svaloviny, transportu a pohyblivosti spermií. (3)

Na cévním zásobení prostaty se podílejí cévy – *arteria rectalis media*, *arteria pudenda interna* i drobné větve *arteria obturatoria*. Žilní systém tvoří především *plexus venosus prostaticus*, ze kterého krev odtéká přes *plexus venosus vesicalis* do *vena iliaca interna*. (3)

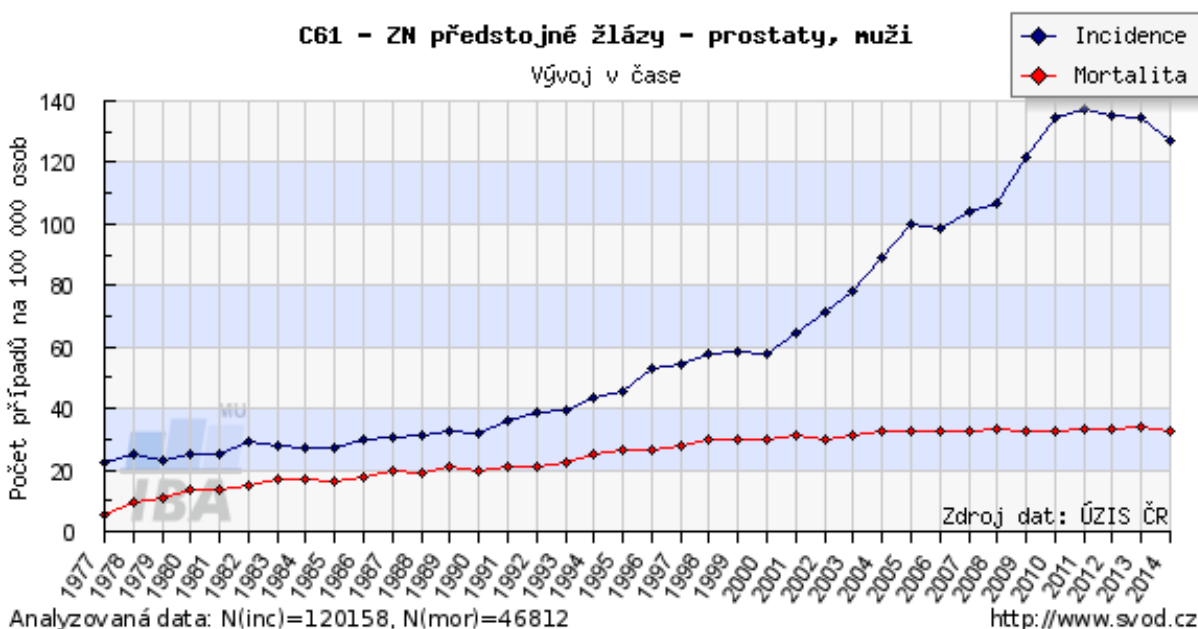
Lymfatický systém prostaty vzniká pletení, která je tvořena počátečními lymfatickými cévami v perilobulární oblasti prostaty. Větší cévy pak ohraničují prostatu ze všech směrů, vytvářejí anastomózy a postupně vytváří pleteň, která sbírá lymfu z perilobulární pleteně a i z lymfatických cév *pars prostatica urethrae* a *ductus ejaculatorii*. *Plexus periprostaticus* vzniká z lymfatických větví vycházejících z prostaty. Lymfatický systém prostaty je spojen se systémy okolních orgánů (močový měchýř, semenné vajíčky a rectum) pomocí eferentních a orgánových cév. Nejdůležitější ze spojení je spojení s lymfatickým systémem rekta, jelikož je možnost drenáže do pararektálních uzlin. (4)

## 2 KARCINOM PROSTATY

### 2.1 Epidemiologie

Dle Národního onkologického registru je karcinom prostaty 1. nejčastější nádorové onemocnění pro ČR v mužské populaci. Ve světě Česká republika zaujímá 34. místo s incidencí karcinomu prostaty, v Evropě je Česká republika na 18. místě. Národní onkologický registr uvádí, že v roce 2014 bylo nahlášeno 6584 nových onemocnění, což představuje v přepočtu 127,4 případů na 100 000 mužů. Mortalita tohoto nádorového onemocnění pro rok 2014 činí 29,2 případů na 100 000 mužů. V období 2004 – 2014 byl pro Českou republiku velký nárůst výskytu karcinomu prostaty – až o 66,7%. Tento neustále rostoucí trend je vysvětlován stárnutím populace a také zavedením preventivního vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA), díky kterému je zachyceno nádorové onemocnění i v nižších stádiích a tím je zvýšená jeho incidence (viz graf č. 1). (1)

**Graf 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty - vývoj v čase**



Zdroj: Graf C61, svod.cz [online], [cit 9. 11. 2016], dostupné z <http://www.svod.cz>

### 2.2 Etiologie

Přesný vznik karcinomu prostaty není známý, ale bylo zjištěno několik rizikových faktorů, které se mohou podílet na vzniku karcinomu prostaty. Mezi hlavní rizikové faktory patří vyšší věk, hormonální aktivita a genetická predispozice. (5)

Vyšší věk mužů jakožto rizikový faktor má výrazný vliv na vznik karcinomu prostaty. Zatímco do 50 let je výskyt onemocnění ojedinělý, tak po 60 roce jeho incidence rapidně roste. Nejvíce se karcinom prostaty vyskytuje v rozmezí od 63 do 84 let (viz graf č. 2). Jelikož jde o pomalu rostoucí nádor a projevuje se až ve vyšším věku, je možné, že se karcinom prostaty nestačí projevit v životě pacienta, který umírá s tímto onemocněním, ale na jinou příčinu. (5)

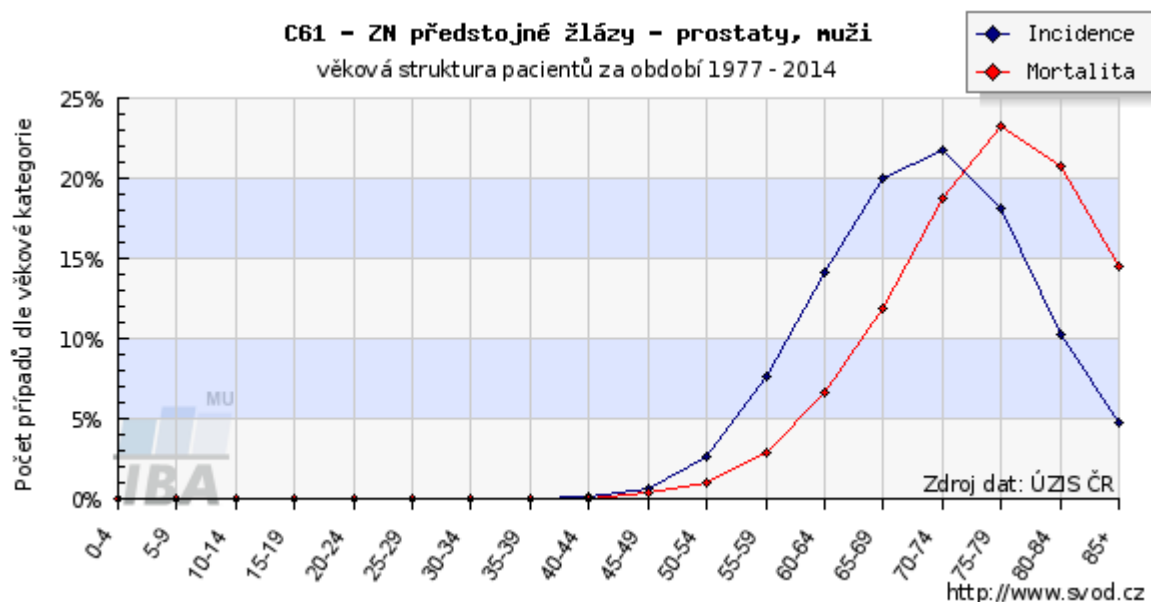
Další riziko vzniku představují androgenní hormony. Tyto hormony se podílejí na správném růstu a funkci prostaty. Řadíme mezi ně testosteron vznikající v Leydigových buňkách varlat a dihydrotetosteron, který vzniká přímo v prostatě z cirkulujícího testosteronu a má desetinásobně vyšší hormonální aktivitu nežli testosteron. Tato přeměna je umožněna díky aktivitě enzymu 5 – alfa - reduktázy, která je rozdílná u různých ras mužů. Dle studií je největší incidence karcinomu prostaty u Afričanů a Afroameričanů – tudíž, příslušnost černé rasy. Nejnížší incidence je pak u Japonců a u Indoevropanů je incidence v průměru. Pokud tento enzym u mužů chybí nebo pokud byli muži kastrováni před pubertou, tak se karcinom prostaty (ani benigní hyperplazie prostaty) neprojeví. (5)

Na vzniku karcinomu prostaty se podílejí i genetické vlivy. Přibližně 9% karcinomů prostaty vzniká na genetickém podkladu (jsou spojovány s mutací genu BRCA 1 a BRCA 2, přítomností onkogenu Bcl-2 nebo ztrátou supresorového genu p53) a nejčastěji jde o autozomálně dominantní dědičnost. Pokud je postižen karcinomem prostaty přímý příbuzný (otec či bratr), riziko je dvojnásobné. S vyšším počtem postižených v rodině pak relativní riziko stoupá (5-11krát). Vliv na zvýšené riziko výskytu může mít i přítomnost karcinomu prsu v dané rodině (matky či sestry). (2) (6) (7)

Několik studií také dokazuje souvislost vyššího příjmu tuků, a tím i vyšší příjem nasycených mastných kyselin, s vyšší pravděpodobností vzniku karcinomu prostaty. Nasycené mastné kyseliny se podílejí na tvorbě androgenních hormonů u mužů a s jejich zvýšenou produkcí roste riziko vzniku karcinomu prostaty. Jedná se především o konzumaci vepřového a hovězího masa, mléka a vajec. (1) (8)



**Graf 2: Zobrazení incidence a mortality v závislosti na věku mužů s karcinomem prostaty.**



Zdroj: Graf C61, svod.cz [online], [cit 9. 11. 2016], dostupné z <http://www.svod.cz>

## 2.3 Patologie

Pod pojmem karcinom prostaty bývá často označován acinární adenokarcinom prostaty, který tvoří největší procentuální zastoupení tohoto nádorového onemocnění – a to více než 95% ze všech nádorových onemocnění této žlázy. Mezi méně časté nádory prostaty patří např.: malobuněčný karcinom, duktální adenokarcinom, sarkom, adenokarcinom z periuretrálních duktů a intrabulbární karcinom. Za prekancerózní stav je považována prostatická intraepiteliální neoplazie a atypická adenomatózní hyperplazie. K histopatologickému hodnocení karcinomu prostaty je využíván Gleasonův skórovací systém a pro popis klinického stádia nádoru se využívá mezinárodní klasifikace TNM (viz kapitola 2.7). (2) (5)

## 2.4 Klinické příznaky

Karcinom prostaty bývá v časných stádiích bez klinických příznaků, jelikož má poměrně pomalý růst. Jeho doba potřebná k replikaci DNA (reduplikační doba) trvá minimálně 2 roky, proto se klinicky projevuje až v pokročilejších stádiích a jeho symptomy se velmi podobají benigní hyperplazii prostaty. Rozdíl mezi nimi je v místě růstu a rychlosti vzniku klinických symptomů. Zatímco benigní hyperplazie vzniká nejčastěji v periuretrální části prostaty a klinické příznaky se objevují časně, karcinom

prostaty vzniká nejčastěji v periferní části prostaty a začíná se projevovat až při značné velikosti nebo při infiltraci močového měchýře. (2) (7)

Mezi nejčastější klinické symptomy patří ureterální obstrukce (porucha transportu moči z důvodu blokace močovodu), nykturie (časté močení v noci), polakisurie (nucení na močení s následným vymočením malého množství moči), slabý proud moči a obtížné močení. V mnoha případech se karcinom projeví až při generalizaci onemocnění a to bolestí kostí, kdy jsou v nich přítomné četné metastázy nebo otokem dolních končetin, kdy se karcinom rozšířil i do pánevních lymfatických uzlin (2) (7)

## **2.5 Diagnostika**

Diagnostiku karcinomu prostaty lze rozdělit na 3 skupiny vyšetření, která vedou k podezření přítomnosti karcinomu (per rectum, hladina PSA), histologicky potvrdí jeho přítomnost (TRUS + biopsie prostaty) a zobrazovací metody, které nám určí jeho staging (CT pánve a břicha, RTG plic a scintigrafie kostí). (7)

### **2.5.1 Digitální rektální vyšetření**

Digitální rektální vyšetření neboli vyšetření per rectum je jedním ze základních vyšetření při podezření na karcinom prostaty. Je dostupné každému lékaři a je velmi důležité pro možný screening mužů nad 50 let, jelikož se jím může odhalit i zcela asymptomatický nádor. Tímto vyšetřením nelze však vyšetřit celou prostatu, ale pouze její část a to největší, periferní zónu, kde se karcinom prostaty vyskytuje nejvíce – až 80%. (7)

Během tohoto vyšetření je zdravá prostata elastická, symetrická, má hladký povrch a je dobře ohraničená. Pokud je prostata postižena karcinomem, jsou zde hmatná tuhá ložiska, prostata ztrácí symetrii a je zvětšená (zdravá prostata má velikost vlašského ořechu). Jakákoliv odchylka od normálního vzhledu prostaty je považována za patologickou a je nutná biopsie. (7)

### **2.5.2 Prostatický specifický antigen**

Prostatický specifický antigen patří do skupiny nádorových markerů, což je skupina indikátorů nádorového bujení sloužících ke stanovení diagnózy a monitoringu úspěšnosti léčby. Kvalita nádorových markerů se určuje dle jejich senzitivity (schopnost detekovat časná stádia nemoci) a specificity (k určitému nádoru). K detekci karcinomu prostaty bylo využíváno již několik markerů, například prostatická kyselá fosfáza, ale po objevení prostatického specifického antigenu se již nevyužívají. (2) (7)

Prostatický specifický antigen je glykoprotein složený z aminokyselin produkovaný epiteliálními buňkami prostaty, který je vylučován do spermatu a podílí na jeho zkapalnění. Malá část PSA se dostává do krve a je detekovatelná, pokud ale dojde k porušení stavby prostaty, do krve se dostane jeho větší množství a způsobí zvýšené hladiny PSA v krvi. Tento stav může znamenat jak přítomnost karcinomu prostaty, tak i její benigní hyperplazii či zánět – chronický i akutní. (2) (7)

Hladina PSA je závislá na věku pacienta a objemu prostaty. Do 50 let je horní hranice 2,5 ng/ml a do 60 let by hladina neměla překročit 4 ng/ml. Pokud hladina převyšuje 100 ng/ml je zde vysoká pravděpodobnost diseminace do těla. (2) (7)

PSA se částečně vyskytuje jako volný a částečně vázaný na bílkoviny krevní plazmy. Ke zlepšení specifity vyšetření je třeba stanovit poměr volného a celkového f/t PSA (f – volný/ t- celkový), pokud poměr vyjde menší než 18 %, je zde velké podezření na přítomnost karcinomu. (2) (7)

### **2.5.3 Transrektální ultrasonografie s biopsií prostaty (TRUS)**

Transrektální ultrasonografie je indikována, pokud je hmatný nález při vyšetření per rectum a je i zvýšená hodnota prostatického specifického antigenu. Pomocí tohoto vyšetření stanovíme přesný objem žlázy i nádorového ložiska (to bývá často hypoechogenní, vyskytuje se však i izo- nebo hyperechogenní). Pomocí TRUS můžeme sledovat i postižení okolích uzlin, ale pouze jen uzliny ležící v periprostatické lokalizaci, vzdálenější uzliny se posuzují při CT vyšetření pánve. Nejčastěji se vyšetřuje 7,5 MHz sondou s bioptickým naváděčem a možností biopsie (invazivní metoda). Toto vyšetření má nedostatečnou specificitu a senzitivitu, proto má omezené využití při diagnostice a využívá se nejčastěji v kombinaci s biopsií prostaty. (7)

Biopsie prostaty nám definitivně určí přítomnost karcinomu prostaty. Pomocí TRUS sondy zaměříme podezřelá ložiska a odebereme 6 – 8 vzorků (sextanová či oktanová biopsie) což se považuje za standart, nově se však využívá metoda takzvaného bioptického mapování prostaty, kdy se odebírá víc vzorků k histologickému vyšetření. (7)

### **2.5.4 Další zobrazovací metody k diagnostice karcinomu prostaty**

Diagnostické zobrazovací metody jsou základem k určení přesné stáginu, karcinomu a plánování léčby zářením. K přesné definici a charakteristice karcinomu prostaty využíváme scintigrafii či rentgen kostí, magnetickou rezonanci, výpočetní tomografii a PET/CT. (7) (9)

Scintigrafie kostí je vyšetření, které se provádí na oddělení nukleární medicíny a využívá se k detekci změn kostního metabolismu. U karcinomu prostaty je toto vyšetření indikováno ke zjištění přítomnosti kostních metastáz (PSA vyšší než 10ng/ml), které se vyskytuje až u 80% pacientů. Využíval se i rentgen, ale zhruba u 25% pacientů vyšel rentgen negativní a scintigrafické vyšetření vyšlo pozitivní, proto se rentgen k detekci kostních metastáz již nevyužívá, jelikož nález při scintigrafickém vyšetření předchází rentgenový o několik měsíců. Scintigrafie nás informuje o metabolismu kostí celotělového rozsahu a pro pacienta je minimálně invazivní. Pomocí scintigrafie můžeme posoudit i efektivitu léčby a sledovat remisi onemocnění. (7) (9)

Magnetická rezonance je v dnešní době nejvhodnější diagnostickou metodou k určení lokálního rozsahu onemocnění a také má velmi důležitou roli při plánování radioterapie. Magnetickou rezonanci využíváme hlavně u pacientů, kteří měli negativní biopsii a zvýšenou hodnotu prostatického specifického antigenu, ale také u pacientů, kteří mají podezření na lokální recidivu onemocnění. (10)

Výpočetní tomografie (CT) je nejčastěji indikována u pacientů, kteří mají podezření na diseminaci karcinomu do okolních orgánů nebo kteří mohou mít postižené uzliny metastázami. (2)

Jako další metoda k diagnostice karcinomu prostaty se využívá PET/CT s aplikací  $^{18}\text{F}$  – fluorocholinu. Toto vyšetření se využívá především k zobrazení kostních metastáz. (11) (9)

## 2.6 Screening

Screening znamená vyšetřování asymptomatických mužů, nezávisle na věku, rase, povolání a příznaků nemoci, za účelem detekce onemocnění – karcinomu prostaty – v časných stádiích. Zavedení screeningu začíná v 90. letech minulého století z důvodu zjištění, že po propuknutí symptomů již 70% pacientů má metastázy. V té době vznikly dvě studie – ERSCP (The European Randomized Screening of prostate Cancer) a PCLO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial Screening), které dokazují, že se díky screeningu snížil počet metastatických stádií a zvýšila se diagnostika karcinomu prostaty. Dle nových studií se ale celoplošný screening nedoporučuje, jelikož došlo jen ke zvýšení diagnostiky i léčbě nesignifikantních a indolentních nádorů, které se mohou jen aktivně sledovat, ale mortalita zůstala víceméně nezměněna. Proto se doporučuje pouze časná

detekce, jejíž cílem je včasné zahájení úspěšné léčby pomocí stanovení PSA, vyšetřením per rectum a TRUS s biopsií. (10) (11)

European Association of Urology (EAU) a American Urological Association (AUA) doporučují screening pomocí vyšetření per rectum a PSA u asymptomatických, ale dobře informovaných mužů starších 50. let. U mužů, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu na karcinom prostaty, je doporučeno testování již od 45 let. Velmi důležitá je první hodnota PSA, která slouží jako předpověď pro riziko nádoru a určí nám i časový interval k opakování screeningového vyšetření. Pokud je hodnota PSA pod 1ng/ml, časový interval k opakování je 5 let a s rostoucí hodnotou PSA se tento interval zmenšuje. (10) (11)

## **2.7 Klasifikace**

Karcinom prostaty klasifikujeme dle jeho stagingu a gradingu. Staging neboli určení rozsahu nádoru je klasifikováno podle systému TNM a histopatologický grading určuje diferencovanost neboli stupeň agresivity buněk a je určováno dle Gleasonovo skóre. (7)

### **2.7.1 Klasifikace TNM**

Kategorie T, určující velikost tumoru, se opírá především o transrektální ultrasonografii nebo o transrektální digitální vyšetření, ale využijí se i zobrazovací metody např: MR nebo CT. Pokud byla provedena radikální prostatektomie neboli odstranění celé prostaty, zjistíme tím přesnou velikost tumoru a dále se používá označení pT, jelikož se jedná o pooperační staging. (7)

Kategorie N neboli postižení regionálních uzlin – uzliny uložené v malé pánvi pod bifurkaci aa. iliacaе communes – je diagnostikováno pomocí CT nebo magnetické rezonance. Pokud jsou pacienti indikováni k radikální prostatektomii, informace o postižení uzlin zjistíme pomocí pelvické lymfadenektomie – jejím pooperačním histologickým vyšetřením. (7)

Zjištění přítomnosti metastáz, kategorie M, se provádí pomocí scintigrafie skeletu. Pokud nejsou přítomné metastázy, je indikována kurativní léčba. Je důležité zjistit, zda se tumor nerozšířil i do plic a jater, k jejichž zjištění se využívá RTG plic a ultrazvuk jater. (7)

## **T – primární tumor**

TX – primární nádor nelze hodnotit

T0 – bez známek primárního nádoru

T1 – klinicky nezjistitelný nádor, nehmatný a nezobrazitelný

T1a – náhodný histologický nález v 5 % nebo méně resekované tkáně

T1b – náhodný histologický nález ve více než 5 % resekované tkáně

T1c – tumor zachycený punkční biopsií (např. při zvýšené sérové hladině)

T2 – tumor omezený pouze na prostatu

T2a – tumor postihuje polovinu laloku nebo méně

T2b – tumor postihuje více než polovinu jednoho laloku

T2c – tumor postihuje oba laloky

T3 – tumor šířící se přes pouzdro prostaty

T3a – extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) včetně mikroskopického šíření do hrdla močového měchýře

T3b – infiltruje do semenného váčku (váčků)

T4 – tumor je fixovaný nebo se šíří do okolních tkání jiných než semenné váčky: hrdlo močového měchýře, zevní svěrač, rektum, mm. levatores a/nebo stěna pánevní.

## **N – regionální uzliny**

NX – regionální mízní uzliny nebyly hodnoceny

N0 – regionální mízní uzliny bez metastáz

N1 – metastázy v regionálních mízních uzlinách

## **M – vzdálené metastázy**

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 – nepřítomnost vzdálených metastáz

M1 – vzdálené metastáze

M1a – jiná než regionální mízní uzlina

M1b – kost/i

M1c – jiná (jiné) lokalizace (2) (7) (10)

### 2.7.2 Gleasonovo skóre

Gleasonovo skóre je vyhodnocováno patologem na základě bioptického vyšetření prostaty. Udává nám stupeň diferencovanosti (míru agresivity) nádoru podle uspořádání nádorových buněk. K jeho výslednému stanovení se vyhodnocuje tzv. Gleason grade (GG), neboli stupeň diferenciacie, dvou nejčastějších typů buněk, který má hodnoty od 1 do 5. Po jejich sečtení získáme výsledné Gleason skóre, které může nabývat hodnot od 2 do 10 a platí, že čím vyšší Gleason skóre, tím je nádor méně diferencovaný, agresivnější a hůře léčitelný.

Gleason < 7 dobře diferencovaný karcinom

Gleason 7 středně diferencovaný karcinom

Gleason 8-10 špatně, málo diferencovaný karcinom (7) (10)

## 2.8 Klinická stádia

Klinická stádia karcinomu prostaty můžeme rozdělit do dvou skupin – podle rizika onemocnění a podle TNM klasifikace. (7)

### 2.8.1 Rozdělení dle rizika onemocnění

V této skupině jsou karcinomy rozděleny dle jejich progresu (šíření) a rizika pro pacienta. (7)

#### Lokalizovaný karcinom

Lokalizovaný karcinom je omezen pouze na prostatu bez rozšíření do okolních struktur. Řadíme sem karcinomy do stádia T2b N0 a M0. Karcinomy se stádiem T1 nejsou hmatatelné ani viditelné na zobrazovacích vyšetřeních, lze je zjistit pouze při bioptickém vyšetření. Karcinomy se stádiem T2 jsou již hmatatelné, ale jsou stále omezeny pouze na laloky prostaty – dle toho jsou jim přiřazeny stupně a, b nebo c. (7) (12)

### **Lokálně pokročilý karcinom**

Tento stupeň karcinomu již pronikl do okolních struktur prostaty. Řadíme sem karcinomy se stádii T3-4 N0 M0. Stádium T3a je stav, kdy se karcinom rozšířil za prostatické pouzdro a infiltroval okolí, stádium T3b označuje infiltraci semenných váčků. Stádium T4 označuje karcinom, který infiltroval hrdlo měchýře, rektum a pánevní stěnu bez postižení lymfatických uzlin. (7) (13)

### **Diseminovaný karcinom**

Diseminovaný karcinom je ten, který se již metastaticky rozšířil – nejčastěji do kostí. Patří sem jakýkoliv nádor se stádiem N1 M1. (7)

### **2.8.2 Rozdělení dle TNM klasifikace**

Podle jednotlivých stádií se určuje následná léčba karcinomu.

Stádium I	T1	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stádium II	T2b	N0	M0
	T2c	N0	M0
Stádium III	T3	N0	M0
Stádium IV	T4	N0	M0
	každé T	N1	M0
	každé T	každé N	M1

*Zdroj: ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha : Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5*



### 3 LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

Správná a dobře proveditelná léčba karcinomu prostaty spočívá v přesných znalostech jeho histologického nálezu, gradingu a stádia. Zásadní význam má včasné stanovení diagnózy. Léčba je velmi individuální, jelikož zde záleží na mnoha faktorech, jako je věk, zdravotní stav pacienta a především záleží na rozsahu onemocnění. Dnes se k léčbě karcinomu prostaty využívají následující léčebné alternativy: radikální prostatektomie, kurativní radioterapie prostaty a uzlin uložených v pánvi, hormonální terapie a chemoterapie. Každá z těchto možností má svá rizika a možné nežádoucí účinky, proto je nutná co nejlepší znalost charakteru nádoru, aby byla indikovaná nejlepší možná léčba. (7) (10)

#### 3.1 Algoritmus léčby

Ke zvolení vhodné strategie léčby je třeba zhodnotit prognostické faktory, což jsou Gleason skóre, TNM klasifikace, vstupní hodnota PSA a celkový stav pacienta. Pacienty poté rozdělujeme dle rizika progresu onemocnění. (7)

##### **Velmi nízké riziko**

Do skupiny s velmi nízkým rizikem progresu řadíme pacienty, kteří mají následující prognostické faktory: T1c, Gleason skóre  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng/ml,  $< 3$  pozitivní biopsie prostaty a s  $\leq 50\%$  nádorového objemu. (7) (14)

Pacienti, kteří mají očekávanou délku života do 10 let, by měli být zařazeni do observace, jelikož by jim nádor neměl způsobit žádné problémy. Pacientům je kontrolována hladina PSA a jsou vyšetřováni per rectum. (7) (14)

Aktivní sledování je indikováno u pacientů, u kterých se očekává délka života v rozmezí 10 – 20 let. Pacienti dochází na pravidelné kontroly PSA po 6 měsících, vyšetření per rectum a biopsie prostaty jednou za rok. (7) (14)

U pacientů s očekávanou délkou života vyšší než 20 let se rozhoduje mezi radikální prostatektomií a radioterapií (vnější ozáření nebo samostatná brachyradioterapie). (7) (14)

##### **Nízké riziko**

Do skupiny s nízkým rizikem progresu řadíme pacienty, kteří mají následující prognostické faktory: T1-T2a, Gleason skóre 2 – 6, PSA  $< 10$  ng/ml. (7) (14)

Pacienti, u kterých se předpokládá délka života méně než 10 let, jsou sledováni metodou observace, která zahrnuje kontrolu hladiny PSA a vyšetření per rectum. (7) (14)

Pacienti, kteří mají očekávanou délku života větší než 10 let, mají tři možnosti léčby. První možnost je aktivní sledování, při kterém se kontroluje hladina PSA každých 6 měsíců, vyšetření per rectum a biopsie prostaty jednou za rok. Druhá možnost je léčba zářením a to buď vnějším ozářením anebo LDR brachyradioterapií. Třetí možnost je chirurgické odstranění prostaty s nebo bez odstranění lymfatických uzlin pánve s následnou adjuvantní léčbou. (7) (14)

### **Střední riziko**

Do skupiny se středním rizikem progresu řadíme pacienty, kteří mají následující prognostické faktory: T2b – T2c nebo Gleason skóre 7 nebo PSA 10 - 20 ng/ml. (7) (14)

Pacienti, kteří mají očekávanou délku života menší než 10 let, mají dvě možnosti léčby a to: observace anebo radioterapie s nebo bez hormonální léčby po dobu 4 – 6. (7) (14)

U pacientů, kteří mají očekávanou délku života větší než 10 let, se rozhoduje mezi chirurgickou léčbou a radioterapií. Chirurgická léčba spočívá v odstranění prostaty s nebo bez odstranění lymfatických uzlin pánve a následuje adjuvantní léčba. Radikální radioterapie je stejně účinná metoda jako chirurgické odstranění prostaty a bývá doplněná hormonální léčbou v délce 4 – 6 měsíců. Brachyradioterapie má u pacientů s tímto rizikem nižší léčebný efekt. (7) (14)

### **Vysoké riziko**

Do skupiny s vysokým rizikem progresu řadíme pacienty, kteří mají následující prognostické faktory: T3a nebo Gleason skóre 8 – 10 nebo PSA > 20 ng/ml. (7) (14)

U pacientů s tímto rizikem a očekávanou délkou života delší než 5 let jsou tři možnosti léčby: vnější radioterapie s adjuvantní hormonální léčbou po dobu 2 – 3 let, neoadjuvantní hormonální léčba po dobu 3 měsíců s následným ozářením celé pánve a dosycením místa primárního nádoru a poslední možnost je indikována u pacientů s malým tumorem bez prorůstání do okolních tkání - radikální prostatektomie s lymfadenektomií a s následnou adjuvantní léčbou.

V případech, že se u pacientů očekává přežití menší než 5 let je indikována observace nebo samostatná hormonální léčba. (7) (14)

### **Velmi vysoké riziko**

Do skupiny s velmi vysokým rizikem progresu řadíme pacienty, kteří mají následující prognostické faktory: T3b – T4 nebo jakékoli T N1 nebo jakékoli T jakékoli N M1. (7) (14)

U pacientů s velmi vysokým rizikem jsou následující možnosti léčby: vnější ozáření s neoadjuvantní hormonální léčbou, která je po ozáření prodloužena na 2-3 roky, kombinace vnějšího ozáření a brachyradioterapie, radikální prostatektomie s nebo bez lymfadenektomie a následnou adjuvantní léčbou (jako u pacientů s vysokým rizikem) nebo jen hormonální léčba – ta je indikována u pacientů, kteří nemohou podstoupit ozáření. (7) (14)

### **3.2 Aktivní sledování**

Cílem aktivního sledování je oddálení či vyhnutí se radikální léčbě karcinomu prostaty. Toto je možné u mužů, kteří mají lokalizovaný karcinom s nízkým rizikem (T1 – T2, Gleason skóre <6 a PSA < 10 ng/ml) a předpokládá se u nich, že karcinom nebude progredovat a neprojeví se žádné příznaky onemocnění.

S pomocí aktivního sledování oddálíme možnost vzniku vedlejších nežádoucích účinků, které vznikají v důsledku radikální léčby a ovlivňují kvalitu pacientova života. Principem aktivního sledování je opakování testů, pomocí kterých můžeme zjistit, zda se tumor zvětšuje. Jestliže dojde ke změnám ve výsledcích testů, je indikována včasná radikální léčba. Tyto testy se skládají z opakovaného měření hodnoty PSA (1 x za 6 měsíců), vyšetření per rectum (1 x za 6 měsíců) a biopsie prostaty (1 x za 1 rok/2 roky).

Nevýhodou této metody je nutné opakovaně podstoupit biopsie vyšetření prostaty a také možnost, že tumor má rychlejší růst, než se očekává, což by znamenalo obtížnější radikální léčbu. (7) (15)

### **3.3 Watchful waiting (observace)**

Cílem observace je dlouhodobé sledování pacientů staršího věku, kteří mají lokálně pokročilý či metastatický karcinom prostaty a není u nich možná radioterapie či chirurgická operace (kvůli zdravotnímu stavu).

Radikální léčba sebou nese možnost vzniku vedlejších účinků, které ovlivňují kvalitu pacientova života. Pomocí observace tuto možnost oddálíme nebo ji úplně zamezíme. Stav každého pacienta je kontrolován na základě výsledků testů, jako je

vyšetření hladiny PSA, vyšetření per rectum a také vyšetření krve a moči. Jestliže dojde ke změnám ve výsledcích testů, je indikována hormonální léčba, která zlepší kvalitu pacientova života. (7) (15)

### **3.4 Chirurgie**

Chirurgická léčba je v současné době standartní léčebnou metodou u pacientů, kteří mají lokalizovaný karcinom prostaty. Jedná se o chirurgické odstranění celé prostaty a semenných váčků. Tento zákrok se nazývá radikální prostatektomie. Výkon je možné provést laparoskopicky nebo otevřenou operací – retropubicky či transperineálně. S touto operací souvisí i riziko vzniku komplikací, jako např.: erektilní dysfunkce a močová inkontinence. (7) (16)

S radikální prostatektomií (nebo i zvláště laparoskopicky) může být provedena pánevní lymfadenektomie, pomocí které zjistíme postižení uzlin. (7) (16)

### **3.5 Hormonální léčba**

Většina karcinomů prostaty je hormonálně (androgenně) senzitivních, jelikož proliferace karcinogenních buněk podléhá stimulaci mužských pohlavních hormonů (testosteronu a dihydrosteronu), což nám umožňuje indikovat hormonální léčbu, která je založena na principu přerušování produkce či distribuce mužských pohlavních hormonů k nádorovým buňkám a jejich následné apoptóze. Hormonální léčba má především analgetický účinek (ústup symptomů), také způsobuje zmenšení nádoru a pokles hladiny PSA. Léčba má však i nežádoucí účinky, které značně ovlivňují pacientovu kvalitu života, mezi nejčastější patří: ztráta libida, problémy s erekcí, návaly horka, svalová slabost, celková únava a je zde také možnost vzniku rezistence na tuto léčbu. Androgenní blokádu můžeme zajistit chirurgickou kastrací (bilaterální orchiektomií) a farmakologickou kastrací, kdy jsou pacientovi podány LHRH agonisté či antagonisté nebo užitím antiandrogenů. (7) (17)

Bilaterální orchiektomie je chirurgický zákrok, při kterém jsou odstraněna obě varlata nebo pouze jejich část, která obsahuje místo vzniku testosteronu. Po výkonu hladina testosteronu rychle klesá (hodiny, dny) a to až na 5 – 10% původní hodnoty. (7) (17)

Léčba pomocí LHRH agonistů spočívá v útlumu tvorby testosteronu a je stejně účinná jako chirurgický zákrok. Mechanismus spočívá v blokaci LHRH, který se tvoří

v hypotalamu a stimuluje z hypofýzy luteinizační hormon (LH) podílející se na tvorbě testosteronu v Leydigových buňkách varlat. První aplikace LHRH agonistů vede k dočasnému zvýšení stimulace LHRH a tím i zvýšení hladiny testosteronu, což by mohlo vést ke zrychlení růstu tumoru a ke zhoršení příznaků onemocnění. Z tohoto důvodu se před zahájením léčby podávají antiandrogeny, které snižují výskyt těchto komplikací. (7) (17)

Léčba pomocí estrogenů spočívá ve snížení produkce LHRH a LH během několika dní pomocí mechanismu zpětné vazby. Využití této léčby je dnes minimální kvůli vzniku vedlejších účinků této léčby. (7) (17)

Léčba antiandrogeny blokuje transport testosteronu k nádorovým buňkám prostaty. Antiandrogeny dělíme na steroidní (cyproteronacetát) a nesteroidní (bicalutamid, flutamid). Nesteroidní antiandrogeny blokují vazbu androgenů na androgenní receptor pomocí kompetitivní inhibice. Nedochází ale ke snížení hladiny testosteronu. Steroidní antiandrogeny má navíc i antigonadotropní účinek, který snižuje hladinu testosteronu ovlivněním LHRH. S touto léčbou souvisí i nežádoucí účinky, jako: snížení libida, hepatotoxicita a gynekomastie. (7) (17)

Hormonální léčba může být využita samostatně – u pacientů s lokalizovaným karcinomem, kteří nemohou podstoupit radikální radioterapii či prostatektomii – nebo v kombinaci s jinými léčebnými modalitami – adjuvantně, neoadjuvantně nebo konkomitantně. Největší využití má u metastatických karcinomů, u kterých je základní léčebnou modalitou. (7) (17)

### **3.6 Chemoterapie**

Chemoterapie je indikována u pacientů s diseminovaným karcinomem, který je hormonálně refrakterní neboli rezistentní na androgenní léčbu. Tento karcinom je spojen s kostním postižením a vysokou mortalitou. Jelikož není možná radikální léčba, indikuje se chemoterapie s paliativním záměrem, která zkvalitňuje život pacienta a prodlužuje jeho život o několik měsíců. Léčba spočívá v podávání doxorubicinu, který má cytotoxické účinky na epiteliální složku nádoru. (7)

## 4 RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY

Radioterapie zaznamenala v uplynulých dvou desetiletích prudký rozvoj od konvenčních technik až k radioterapii s modulovanou intenzitou svazku a k radioterapii řízenou obrazem. Tento rozvoj umožnil navýšení celkové dávky do prostaty z 60 Gy, při užití konvenčních technik, až na 80 Gy s ohledem na kritické orgány v okolí. Ke správné distribuci dávky je nutné precizní naplánování a dodržení limitů u kritických orgánů. (10) (18)

Dávková eskalace zlepšuje léčebné výsledky radioterapie karcinomu prostaty, jelikož je to dávkově dependentní nádor. S tím ale souvisí i rizika, která mohou ovlivnit život pacienta, jelikož záření působí i na okolní zdravé tkáně. Tyto nežádoucí účinky se mohou projevit již během radioterapie jako akutní nebo po skončení radioterapie jako chronické, a to především na konečníku a močovém měchýři. S využitím vysoce konformních technik je však toto riziko minimalizováno. (10) (18)

Radioterapii dělíme dle záměru léčby na několik metod a to: kurativní, paliativní, adjuvantní a salvage radioterapii. Radioterapie má srovnatelné léčebné výsledky s chirurgickou léčbou, čehož je využito například u pacientů, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon a jsou odesláni k radioterapii. Dále je možné radioterapii kombinovat s ostatními léčebnými modalitami a to především u karcinomů s horší prognózou. (10) (18)

### 4.1 Metody radioterapie

#### 4.1.1 Kurativní radioterapie

Kurativní radioterapie je léčba, která je indikovaná k úplnému vyléčení pacienta a má ekvivalentní výsledky s radikální prostatektomií. U karcinomu ve stádiu T3 N0 M0 je kurativní radioterapie optimální léčbou, ale bývá indikována i u pacientů se stádii T1a-T2b N0 M0, u kterých nemůže být provedena radikální prostatektomie, anebo ji odmítají. Společně s prostatou jsou ozařovány i okolní lymfatické uzliny dávkou 44 – 46 Gy, dále je ozařována jen prostata do dávky 76 - 80 Gy. S rostoucí dávkou se zvyšuje i účinek léčby, k tomu je nutné použít trojdimenzionální plánování a konformní radioterapii. Tyto techniky nám umožňují zmenšení ozařovaného objemu zdravých tkání a eskalaci dávky do tumoru (až k 80 Gy) bez nárůstu nežádoucích účinků. U pacientů s hladinou PSA vyšší než 10 ng/ml a nebo s tumorem ve stádiu T2b-T4 Nx je vhodné použít neoadjuvantní hormonální terapii před zahájením kurativní radioterapie. Tato léčba způsobí zmenšení

objemu prostaty o 15 – 25 %, zmenší ozařovaný objem zdravých tkání a sníží i počet nádorových buněk, což zvyšuje pravděpodobnost totální eradikace tumoru. (7)

Základem kurativní léčby jsou režimy normofrakcionace. Jako alternativu lze využít režimy mírné hypofrakcionace aplikované IMRT technikou. Tato alternativa má podobnou účinnost i toxicitu jako normofrakcionované režimy. V radioterapii karcinomu prostaty vznikají i nové ozařovací modality jako například IMRT/SBRT režimy (hodnota jednotlivé dávky se pohybuje od 6,5 Gy) u výrazné hypofrakcionace. (18)

#### **4.1.2 Paliativní radioterapie**

Paliativní radioterapie je indikována v případech, kdy není možné úplné vyléčení pacienta, především u generalizovaného karcinomu s četnými metastázami. Tato metoda radioterapie se soustředí na odstranění symptomů nemoci (nebo jejich zmírnění), prodloužení a zkvalitnění pacientova života. Ozařování probíhá většinou v délce 2 týdnů nebo je možné jako paliaci aplikovat nitrožilně radiofarmakum (samarium -  $^{153}\text{Sm}$ ) na oddělení nukleární medicíny. Nejčastější symptom vedoucí k indikaci paliativní radioterapie je bolest, dále je to uretrální obstrukce, otoky dolních končetin a hrozící fraktura kosti. (7) (2)

#### **4.1.3 Adjuvantní radioterapie**

Adjuvantní radioterapie je aplikována po radikální prostatektomii kvůli možné recidivě onemocnění a je indikována u pacientů, kteří mají nepříznivé patologické nálezy (pozitivní resekční okraje a nenulové hodnoty PSA) po operaci. U pacientů s pT3 a negativními resekčními okraji je adjuvantní radioterapie také zvažována, jelikož až u třetiny pacientů dochází k progresi do 5 let. K aplikaci adjuvantní radioterapie dochází až po uplynutí čtyř až šesti týdnů po chirurgickém výkonu. (18) (7)

#### **4.1.4 Salvage radioterapie**

Salvage neboli oddálená radioterapie spočívá v ozáření pacientů (dávkou 60 – 70 Gy) u kterých je detekována narůstající hodnota PSA i po předchozí úspěšné radikální prostatektomii. K ozáření dochází i bez histologického potvrzení a u 30 – 70% pacientů dochází k návratu hladiny PSA na nulovou hodnotu. Je zde ale třeba zhodnotit životní stav pacienta, jeho výhled do budoucna a také zvážit riziko vzniku nežádoucích účinků radioterapie. (7) (18)

## 4.2 Technika ozařování

### 4.2.1 Konformní radioterapie (3D-CRT, Conformal radiotherapy)

Konformní radioterapie je ozařovací technika, která nám umožňuje tvarovat svazek záření podle tvaru cílového objemu. To umožňuje eskalaci dávky v tumoru, větší šetření okolních struktur a tím i snížení nežádoucích účinků radioterapie. K určení cílového objemu a dávky v kritických orgánech a v tumoru se využívá trojrozměrná rekonstrukce na podkladě CT vyšetření s možností plánování cílového objemu z pohledu svazku záření (BEV, beam's eye view). Svazek záření, který kopíruje cílový objem je tvarován pomocí konvergentních polí s použitím klínů a vícelamelového kolimátoru (MLC, Multileaf Collimator). K ozáření karcinomu prostaty se nejčastěji využívá technika 4-6 konvergentních polí a aplikace dávky v rozmezí 72 – 76 Gy. (2) (19)

### 4.2.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity Modulated Radiotherapy) je pokročilá metoda konformní radioterapie, která umožňuje tvarování svazku záření a především i modulaci jeho intenzity. Princip této techniky spočívá v tom, že je ozařovací pole rozděleno na několik svazků s různou intenzitou. K tomuto rozdělení využívá IMRT dvě základní techniky podle vybavení daného lineárního urychlovače. První je technika mnoha statických polí (step and shoot technika), která k požadované modulaci svazku využívá superpozici několika různě tvarovaných segmentů, tvarovaných pomocí MLC. Cílový objem je tedy ozářen postupně. Lamely MLC se automaticky posunují mezi jednotlivými ozařovanými segmenty, po ozáření posledního segmentu se mění úhel gantry a cílový objem se ozařuje z jiného úhlu. Druhá metoda využívá dynamický vícelamelový kolimátor (DMLC) jehož lamely se pohybují plynule napříč svazkem během ozáření (technika sliding windows). Pohyb lamel a jejich rychlost určuje řídicí software. (2) (19)

Princip techniky spočívá v obráceném postupu plánování než u konformní radioterapie, tzv. inverzní plánování. U tohoto postupu lékař nejprve zadává požadavky na výsledný plán (maximální zatížení OAR), které může zadávat numericky anebo pomocí křivek z dávkově-objemových histogramů (DVH). Ozařované pole je poté rozděleno systémem na svazky záření s určitou intenzitou tak, aby byly splněny zadané parametry. (2) (20)

Pomocí techniky IMRT je možné aplikovat větší celkovou dávku (až 82 Gy, 5 x 2,0 Gy/týden) do cílového objemu s ohledem na kritické orgány. Metoda IMRT je



u karcinomu prostaty zlatým standardem pro kurativní léčbu, jelikož umožňuje nejlepší distribuci dávky.

#### **4.2.3 Rotační techniky (tomoterapie, VMAT, Rapidarc)**

Rotační techniky jsou podobné jako technika IMRT. Tomoterapie spočívá v ozařování pacienta úzkým svazkem s různou intenzitou za současného posunu stolu. Technika VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) využívá plynulý pohyb lamel a také plynulou změnu úhlu gantry během ozařování. Rapidarc umožňuje ozáření svazkem, který se mění pohybem lamel během ozáření a rotuje kolem pacienta. (2) (19)

#### **4.2.4 Protonová léčba**

Protonová léčba se poslední dobou dostává do popředí v protinádorové léčbě, a to i u karcinomu prostaty. Výhoda této léčby spočívá v dávkové distribuci protonů pomocí Braggova peaku, což je místo, kde protony předají maximální energii a zanikají. To znamená, že dochází k minimálnímu poškození okolních tkání a předání maximální dávky do tumoru. Americká společnost radiační onkologie (ASTRO) však v roce 2013 publikovala studii, kde srovnávala výsledky protonové a fotonové léčby u karcinomu prostaty a došla k závěrům, že protony méně zatěžují zdravé tkáně při použití středních a nižších dávek, ale aplikují dávku do většího objemu, pravděpodobnost vyléčení pomocí fotonů a protonů je identická a rozdíly v jejich toxicitě nejsou rozdílné. Z toho vyplývá, že protonová léčba nemá převažující výhody oproti fotonové terapii. (21)

#### **4.2.5 Brachyterapie**

Brachyterapii prodělala v posledních letech prudký rozvoj, který umožnily nové techniky a plánovací systém prováděné s využitím TRUS. Výhoda brachyterapie spočívá v prudkém poklesu dávky, což umožňuje vyšší dávkovou eskalaci a přitom šetřit OAR. Hlavní nevýhodou je riziko podzáření v místě, kde se předpokládá mikroskopické šíření nádoru. K léčbě karcinomu prostaty se dnes využívá brachyterapie s permanentní (LDR – low dose rate) nebo dočasnou (HDR – high dose rate) implantací. Rozdíl mezi těmito typy brachyterapie spočívá v modulaci dávkové distribuce, která je u dočasné brachyterapie závislá na úpravě pozice zdrojů a časů, zatímco u permanentní brachyterapie závisí na počtu a rozložení implantovaných zrn. (2) (22)

Permanentní brachyterapie je dle doporučení ABS (American Brachytherapy Society) indikována u pacientů, kteří mají Gleason skóre 5-6, hodnotou PSA pod 10 ng/ml a objem prostaty do 40 ml (v případě zvětšeného objemu je indikována neoadjuvantní

hormonální léčba). Při tomto typu brachyterapie jsou do prostaty implantována zrna jódu ( $^{125}\text{I}$ , dávka 145 Gy) nebo palladia ( $^{103}\text{Pd}$ , dávka 125 Gy) v celkové anestezii transperinálně pod kontrolou TRUS během jednoho sezení. (2) (22)

Dočasná brachyterapie k léčbě využívá radioizotop iridium ( $^{192}\text{Ir}$ ), který má vysoký dávkový příkon (HDR). U pacientů, kteří mají hodnotu PSA pod 100 ng/ml, jakékoliv Gleason skóre, stádium T1b - T3b a N0 M0 je indikována dočasná brachyterapie v kombinaci se zevní radioterapií. V této kombinaci je HDR aplikována během dvou frakcí, kdy prostata a lymfatické uzliny jsou nejdříve ozářeny dávkou 40 – 50 Gy zevní radioterapií a poté je dávka dosycena (boost) HDR BRT, nejčastěji 2x13,5 Gy. Samostatně se HDR brachyterapie aplikuje v klinických studiích u pacientů, kteří měli iniciální hodnotu PSA pod 10 ng/ml a Gleason skóre  $\leq 6$  nebo u recidivujících nádorů po selhání zevní radioterapie. Výhoda této kombinace spočívá ve vyšší dávkové eskalaci v cílovém objemu při zachování bezpečnostních lemů. (22) (2) (19)

### 4.3 Plánování radioterapie

Provedení úspěšné a bezpečné radioterapie spočívá v jejím precizním naplánování. Plánování radioterapie má za úkol nalézt vhodné podmínky k ozáření cílového objemu dostatečnou dávkou s ohledem na okolní zdravé tkáně. Na základě zhodnocení typu, rozsahu nádoru a celkovém stavu pacienta, se vyhodnocuje cíl radioterapie (radikální, paliativní, adjuvantní). Následuje stanovení cílového objemu a rizikových orgánů pomocí výpočetní tomografie. Dále se určuje celková dávka, její rozdělení do frakcí a do svazků záření (ozařovací pole). Určuje se také ozařovací technika, zdroj záření (vnější či vnitřní) a ozařovací plán, který je optimální ve chvíli, kdy je dosaženo nejlepšího pokrytí cílového objemu určenou dávkou. Před zahájením ozařování, se simulují ozařovací pole na simulátoru pro správnost nastavení a nakonec se zadávají data do verifikačního systému. (2)

#### 4.3.1 Poloha a příprava pacienta

Během ozařování je pacient polohován na zádech, ruce má položené na hrudi a nohy má fixované ve speciální fixační pomůcce. Před každým ozářením musí pacient dodržet režimové opatření, které spočívá v naplněném močovém měchýři a prázdném konečníku. Toto opatření zajistí stejnou polohu prostaty a zmenší ozářený objem kritických orgánů. (2)

### 4.3.2 Frakcionace

Pod pojmem frakcionace je označován poměr mezi jednotlivou i celkovou dávkou a časem. K eradikaci nádoru by bylo nejúčinnější aplikovat celkovou dávku do tumoru během jednoho ozáření, ale současné techniky to neumožňují, jelikož by byly dávkou ozářeny i okolní zdravé tkáně. Z tohoto důvodu se celková dávka rozděluje na několik menších dávek neboli frakcí. Tímto rozdělením se zvýší tolerance zdravých, ale i nádorových buněk, proto je nutné navýšit celkovou dávku. K radioterapii karcinomu prostaty se dnes využívají dva typy frakcionačních režimů: normofrakcionace a hypofrakcionace. (2)

Normofrakcionace je považována za základ radioterapie a je charakterizována aplikací 1,8 – 2,0 Gy denně, 5x týdně. Je indikována pouze ke kurativní léčbě, na paliativní léčbu je zbytečně náročná. K eradikaci karcinomu prostaty je třeba aplikovat celkovou dávku od 74 Gy (záleží na stádiu karcinomu) a je k tomu třeba využít konformní ozařovací techniky. (2) (18)

Hypofrakcionace je charakterizována aplikací méně než 5 frakcí týdně se zvýšenou jednotlivou dávkou a využívá se u pomalu rostoucích nádorů. K radioterapii karcinomu prostaty se využívají mírně hypofrakcionované režimy s technikou IMRT, jednotlivé dávka je 2,4 – Gy na frakci). Nově vznikají i léčebné režimy, které jsou výrazně hypofrakcionované a používají techniku IMRT/SBRT (stereotaktická radioterapie) a aplikují dávku 6,5 Gy na frakci. (18)

### 4.3.3 Verifikace

Ke kontrole správného nastavení pacienta neboli verifikaci dnes využíváme radioterapii řízenou obrazem (IGRT, Image guided radiotherapy). Za radioterapii řízenou obrazem je považována jakákoliv ozařovací technika, která zobrazuje polohu pacienta před nebo během každé frakce a srovnává ji s lokalizačním CT obrazem použitým pro plánování. IGRT nám umožňuje korigovat nepřesnosti v nastavení ve 3D, hodnotit kvalitu léčby a možnost aplikovat vysokou dávku do cílového objemu v okolí OAR. Dnes IGRT využívá následující techniky: CB – CT, technika implantovaných markerů, USG a MEV spirální CT. (22)

Nejčastěji využívaná technika je CB – CT (Cone Beam – CT), která se provádí pomocí 2 dimenzionálních detektorů a kV rentgence. Během jediné rotace gantry (360°) okolo pacienta v ozařovací poloze je pořízena série snímků, z nichž je zrekonstruován

trojrozměrný CT obraz pomocí rekonstrukčního algoritmu. Tento snímek je poté porovnáván s CT snímkem ze simulátoru a jsou vyhodnoceny odchylky, které se mohou opravit automaticky či manuálně. Oproti klasickému CT má obraz nižší kvalitu, ale i tak dostaneme dobré zobrazení polohy prostaty, podle které můžeme korigovat odchylky. Tato technika zobrazí i měkké tkáně, jako je močový měchýř a konečník a také jejich náplň, kterou můžeme upravit těsně před ozářením, abychom snížili jejich zatížení aplikovanou dávkou. (22)

#### **4.3.4 Cílové objemy**

Definice cílových objemů vychází z doporučení skupin EORTC a RTOG. Jednotlivé cílové objemy se volí podle rizika rekurence nádoru a také podle metody radioterapie. Pokud se jedná o kurativní radioterapii, je vždy ozařována celá prostata dávkou 76 – 80 Gy normofrakcionačním režimem – 5x 2 Gy/ týden. U nízkého rizika rekurence je za cílový objem volena pouze prostata. V případě středního rizika rekurence se do cílového objemu přidává část semenných váčků, které se ozařují oproti prostatě nižší dávkou, přibližně 64 Gy. Určení cílového objemu u vysokého rizika rekurence se liší na jednotlivých pracovištích. Základem zůstává celá prostata a semenné váčky, které se ozařují v délce 2 cm nebo jejich část (2/3) nebo jejich celý objem, jestliže je prokázané jejich postižení, v tomto případě je také nutné navýšit aplikovanou dávku. Problém nastává při ozáření pánevních uzlin, které je limitováno toleranční dávkou střeva, přibližně 45 – 50 Gy. Podle americké sítě NCCN jsou pacienti s vysokým rizikem rekurence vhodní kandidáti k ozáření pánevních uzlin, zatímco u pacientů se středním rizikem rekurence může být toto ozáření zváženo. (2)

#### **Kritické orgány (OAR, organs at risk)**

Kritické orgány jsou zdravé tkáně v okolí nádoru, které mohou být poškozeny v průběhu radioterapie. Toto riziko ovlivňuje výši dávky, kterou je nutné aplikovat do tumoru k jeho eliminaci. U radioterapii karcinomu prostaty řadíme do kritických orgánů rektum, močový měchýř a hlavice femurů. Jejich toleranční limity jsou uvedeny v následující tabulce. (2)

**Tabulka 1: Limity kritických orgánů**

<b>Orgán</b>	<b>Limity</b>
Rektum	$V_{70} < 25\%$
	$V_{75} < 15\%$
	$V_{75} < 15 \text{ cm}^3$
Močový měchýř	$V_{70} < 35\%$
	$V_{65} < 50\%$
	$V_{45} < 60\%$
Hlavice femuru	$V_{50} < 5\%$

(2)

## 5 TOXICITA RADIOTERAPIE

S radioterapií neboli léčbou zářením jsou spojená rizika vzniku nežádoucích účinků, které označujeme jako toxicitu léčby. Dělíme je do dvou skupin podle časového faktoru na časné (akutní) a pozdní (chronické). (23)

Akutní nežádoucí účinky vznikají již během radioterapie nebo těsně po jejím skončení a jsou způsobené ozářením rychle se dělících tkání. (23)

Chronické se projevují v rozmezí 90 dní a více po ukončení radioterapie. Ke chronickému poškození dochází především kvůli progredujícímu poškození cév a vazivové tkáně. Je zvýšená i fibrotická aktivita a dochází k mikroskopickým změnám v mukóze a submukóze. V drobných arteriolách dochází k tvorbě fibrinových trombů vlivem zvýšení trombogenní aktivity endotelu, dochází zde také k ischemii, někdy i ulceraci či krvácení. Fibrotické změny s postupem času začínají převažovat a může dojít i k jizvení, strikturám či píštělím. (23) (24)

Pro radioterapii karcinomu prostaty je typická genitourinární a gastrointestinální toxicita. Z gastrointestinální oblasti se jedná především o postižení rekta neboli radiační proktitidu, dále se můžeme setkat s postižením anu či sigmoidu a výjimečně i s postižením tenkého střeva. Z genitourinární toxicity se nejčastěji setkáváme s radiačním poškozením močového měchýře a uretry. Poškození těchto orgánů nám limituje eskalaci dávek při léčbě karcinomu prostaty. (24)

K prevenci zatížení OAR a následné toxicity je důležitá stejná pozice prostaty v pánvi při každé frakci. Tuto pozici můžeme korigovat naplní močového měchýře a konečníku. Za ideální stav se považuje naplněný močový měchýř a vyprázdněný konečník. Tímto stavem se zmenší ozářená celková plocha močového měchýře a oddálí se kličky tenkého střeva. Optimálního naplnění močového měchýře docílíme tak, že se pacienti před každým ozářením vymočí a následně vypijí půl litru vody. Důležitá je i pravidelná stolice před ozářením, která může být korigována pomocí projímadla. (23)

### 5.1 Gastrointestinální toxicita

#### 5.1.1 Akutní

Akutní gastrointestinální toxicita se projevuje v průběhu radioterapie častějšími stolicemi, tenezmy, průjmy či krvácením z konečníku jako důsledek poškození sliznice

konečníku. Tyto komplikace mohou přejít do chronického stádia. Pomocí endoskopického vyšetření můžeme prokázat nespecifické změny – edém a úbytek vaskularizace, ale u poloviny pacientů je endoskopický nález normální. Histologicky se akutní gastrointestinální toxicita projevuje poškozením sliznice střeva s edémem vrstvy slizničního vaziva složeného z kolagenního vaziva (*lamina propria*). Ve sliznici se dále objevuje povrchové poškození sliznice nebo hlubší ulcerace. V submukóze vzniká dilatace a edém cév. (24) (25)

### **5.1.2 Chronická**

Chronická radiační proktitida se nejčastěji projevuje krvácením z tlustého střeva neboli enteroragií, mohou se ale objevit i průjmy, časté a bolestivé nucení na stolicí či její inkontinence nebo odchod hlenu z konečníku. (24) (25)

S využitím endoskopického vyšetření můžeme pozorovat změny na sliznici, ulcerace, jizvy, rozšířené či krvácející cévy a také zarudlé oblasti. (24) (25)

Chronická radiační proktitida se nejčastěji začíná projevovat během dvou let po ukončení léčby zářením. V následujících dvou letech dochází až u dvou třetin pacientů ke zmírnění či úplnému vymizení těchto obtíží. U některých pacientů ale může krvácení přetrvávat. (24) (25)

### **5.1.3 Hodnocení gastrointestinální toxicity**

Radiační toxicita může být hodnocena pomocí několika stupnic, nejčastěji se k hodnocení využívá RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Common Toxicity Criteria. S využitím stupnice LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue Scale – Subjective, Objective, Management, Analytic) zjistíme podrobnější hodnocení a modifikací této stupnice na FC-LENT (Fox Chase Modification of late Effects) získáme další změny v hodnocení G2 a G3 toxicity. (24)

K hodnocení chronické radiační toxicity může být využita i klasifikace na základě endoskopického vyšetření, např.: Vienna Endoscopy Scoring. Hodnocení je založeno na popisu endoskopického nálezu na sliznici rekta. Tato klasifikace bývá kombinována s jinými, jelikož endoskopický nález nemusí odpovídat subjektivním potížím pacienta a jejich klinickým projevům. Je také nutná její kombinace z důvodu invazivity vyšetření (rektoskopické či sigmoideoskopické) při dlouhodobém a pravidelném hodnocení. (24)

**Tabulka 2: Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/FC-LENT**

Tkáň, orgán	Stupeň	Symptomy
Tenké a tlusté střevo	0	beze změn
	1	Zvýšená četnost nebo změna kvality funkce střeva nevyžadující medikaci/rektální dyskomfort bez podávání analgetik
	2	Průjem léčený pomocí parasimpatolytik, odchod hlenu bez nutnosti vložek, bolest břicha či rekta léčená analgetiky
	3	Průjem s nutností parenterální podpory, těžký odchod hlenu či krve, abnormální břišní distenze
	4	Akutní či subakutní fistula, obstrukce či perforace, krvácení z gastrointerálního systému s nutností transfuze, bolest břicha

(23)

**Tabulka 3: Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC**

Tkáň, orgán	Stupeň	Symptomy
Tenké a tlusté střevo	0	normální
	1	Průjem, vyšší frekvence stolice, tenesmy bez nutné medikace, rektální krvácení < 1x týdně
	2	Průjem s nutnou medikací, rektální krvácení alespoň 2x týdně či vyžadující 1-2 koagulace, intermitentní užití inkontinentních vložek,
	3	Průjem vyžadující medikace alespoň 2x denně, rektální krvácení vyžadující transfuzi nebo > 2 koagulace, trvalé užívání inkontinentních vložek, pravidelné užívání opiátů proti bolesti
	4	Dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci - nekróza, obstrukce, píštěl
	5	Smrt na následky RTO

(23)



**Tabulka 4: Hodnocení chronických změn po ozáření podle Vienna Rectoskopy Score**

Skóre	Kongesce sliznice	Teleangiektasie	Ulcerace	Striktura	Nekróza
0	1 - fokální zarudnutí a otok	0 - žádné	0 - bez ulcerace	0 - žádná	0 - bez nekrózy
1	2 - difuzní nesplývající zarudnutí a otok	1 - jednotlivé	0 - bez ulcerace	0 - žádná	0 - bez nekrózy
2	3 - difuzní splývající zarudnutí a otok	2 - mnohočetné nesplývající	0 - bez ulcerace	0 - žádná	0 - bez nekrózy
3	0 - 3	3 - mnohočetné splývající	1 - povrchová ulcerace < 1 cm <sup>2</sup>	0 - žádná	0 - bez nekrózy
4	0 - 3	0 - 3	2 - povrchová ulcerace > 1 cm <sup>2</sup>	1 - zúžení na > 2/3 průměru	0 - bez nekrózy
5	0 - 3	0 - 3	3 - hluboká ulcerace	2 - zúžení na 1/3 - 2/3 průměru	1 - jakákoliv nekróza
			4 - píštěl, perforace	3 - zúžení na < 1/3 průměru	
				4 kompletní obstrukce	

(24)

**5.1.4 Faktory ovlivňující vznik gastrointestinální toxicity****Vázané na radioterapii**

Nejrizikovější faktor pro vznik radiační toxicity rekta je celková aplikovaná dávka záření. Mnoho prací potvrzuje, že toxicita narůstá především u vyšších dávek a také, když byl dávkou ozářen větší objem rekta – absolutní i relativní. Například Storey et al ve své práci uvádí, že výskyt toxicity u objemů ozářených dávkou 78 Gy byl 21% a u objemů ozářených dávkou 70 Gy byl 14%. Dále uvádí, že pacienti, u kterých bylo více než 25% objemu rekta ozářeno dávkou nad 70 Gy, mají vyšší riziko výskytu G2 toxicity (i vyšších stupňů) o 37%, zatímco pacienti s ozářeným objemem rekta menším než 25 % dávkami nad 70 Gy mají riziko výskytu toxicity 13%. (24)

Na vznik radiační toxicity rekta má vliv i velikost jednotlivé dávky. Studie RTOG 9406 udává, že zvýšením dávky o 10% v jednotlivé frakci (ze 1,8 na 2 Gy) vedlo k výraznému nárůstu G2 toxicity, zatímco toxicita G3 byla zvýšena jen minimálně. (24)

Jako další rizikový faktor se ukázalo ozáření stěny análního kanálu, které často způsobuje inkontinenci stolice. Riziko narůstá s velikostí celkové dávky, například u dávek pod 46 Gy je riziko inkontinence jen do 10%, zatímco u zvyšujících se dávek riziko signifikantně narůstá. (24)

Tyto rizika můžeme předvídat z dávkově-objemových histogramů DVH (dose volume histogram), který nám zobrazuje pokrytí cílových objemů a OAR jednotlivou dávkou. (24)

### **Vázané na pacienta**

V několika studiích byl prokázán vliv diabetu na zvyšování rizika chronické G2 toxicity. Studie Herold et al udává, že rozdíl výskytu G2 toxicity u pacientů s diabetem a bez diabetu činí 28% vs. 17%. U ostatních stupňů toxicity nebyl prokázán statisticky významný rozdíl. Také pacienti, kteří měli hemoroidy, kardiovaskulární onemocnění dlouhodobě léčené antikoagulační léčbou, chirurgické břišní výkony před radioterapií či lymfadenektomií k určení stádia, mají výrazně vyšší riziko vzniku gastrointestinální toxicity. Za rizikový faktor pro vznik chronické toxicity je považována předchozí akutní toxicita. Studie Zelefského et al uvádí, že skoro u poloviny pacientů s akutní toxicitou se projeví následně chronická toxicita oproti 9% pacientů, u kterých se akutní toxicita nevyskytla. (24)

### **5.1.5 Redukce rizika technikou ozáření**

K redukci rizika vedlejších účinků radioterapie je nutné kvalitní přístrojové vybavení onkologického a radioterapeutického pracoviště a také kvalitní naplánování léčby. S pomocí kvalitních přístrojů a přesného naplánování docílíme menšího ozáření rizikových orgánů. (24)

### **Konvenční vs. Konformní RTO**

Na porovnání konvenční a konformní radioterapie existuje několik prací, vychází se ale především z randomizované studie, která porovnává tyto techniky při aplikaci dávky 64 Gy. Rozdíl mezi nimi se vyskytl především v gastrointestinální toxicitě, v lokální kontrole a přežití se rozdíly nevyskytly. Nejčastějším projevem toxicity bylo krvácení. Symptomy G1 a G2 se vyskytly častěji u konvenční radioterapie. Z toho důvodu se nedoporučuje konvenční radioterapie k ozařování karcinomu prostaty. (24)

### **Konformní vs. IMRT radioterapie**

Studie Zelefského et al zkoumala 1500 pacientů, kteří byli ozařováni dávkou 68-81 Gy po 1,8 Gy, pomocí techny IMRT nebo 3D-CRT. V této studii bylo zjištěno, že G2 a vyšší toxicita se do 10 let vyskytla více u 3D-CRT (o 7%). (24)

### **5.1.6 Režimové opatření**

Ke snížení rizika vzniku nežádoucích účinků je nutná spolupráce pacienta. Pacientovi je doporučena běžná aktivita a odpočinek. Měl by se vyhnout zvýšené fyzické zátěži či jízdě na kole. Během radioterapie by měl pacient dodržovat pitný režim, který by neměl obsahovat sladké nápoje anebo nápoje s obsahem kofeinu a alkoholu. Své dietní návyky nemusí pacient radikálně měnit, např.: hladovky apod, ale je vhodné omezit špatně stravitelnou a nadýmavou stravu – luštěniny, ovoce, kynuté a celozrnné pečivo. Vhodné je také vynechat z jídelníčku tučná a kořeněná jídla. (25)

### **5.1.7 Léčba gastrointestinální toxicity**

Akutní nežádoucí účinky se dají lehce zvládnout dietním opatřením, v horších případech je indikována medikamentózní léčba. U pacientů, kteří mají až 8 stolic za den je doporučena bezsezbytková dieta – suchary, rýže, banány. Neměli by konzumovat tučná a smažená jídla, alkohol, mléčné potraviny, ovoce, džusy a nadýmavou stravu. (25)

V případě, že pacienti trpí průjmy, které mohou být způsobné patogeny střev či podrážděním hladké svaloviny sliznice, podáváme medikamenty, např.: loperamide, difenoxylát nebo kodeinový přípravek. Narušená sliznice střeva může propustit patogeny do krevního oběhu, nejčastěji to jsou streptokoky, stafylokoky a různé typy virů. (25)

U chronického postižení záleží, jak moc byla poškozena sliznice zářením. V lehčích případech je stolice 1 – 2x denně někdy i s krví, můžou být přítomné průjmy až 6x denně, tenezmy či přítomnost hlenu a inkontinence. Pokud dojde k anémii, jsou podávány preparáty železa. Transfúze krve je nutná jen v těžkých případech. (25)

K buněčné regulaci epitelu střev se podávají mukoprotektivní látky, které zároveň zvyšují produkci hlenu a slizniční makrofágy. (25)

Pacienti, u kterých se vyskytlo krvácení z rekta, jsou indikováni k endoskopickému vyšetření rekta, které odhalí rozšířené cévy a oblasti krvácení do sliznice. Léčba spočívá v argon plazmatické koagulační léčbě, pomocí které jsou tyto krvácející cévy ošetřeny. (25)

Léčba ulcerací spočívá v podávání čípků s mesalazinem nebo s kortikoidy. Abscesy nebo fisury jsou řešeny chirurgickým zákrokem. (25)

## **5.2 Genitourinární toxicita**

### **5.2.1 Akutní**

Akutní urinární toxicita se nejčastěji projevuje v průběhu radioterapie polakisurií (nucení na močení s následným vymočením malého objemu) a dysurií (bolestivé a obtížné močení). Tyto příznaky se objevují z důsledku radiační cystitidy, která vzniká poškozením buněk sliznice močového měchýře zářením. Akutní urinární toxicita se může vyskytnout také bolestmi pánve, spazmy močového měchýře či močovou retencí, která vzniká na základně nervového poškození a spočívá v zadržování moči v močovém měchýři s obtížným vyprázdněním. Hemoragická postiradiační cystitida se vyskytuje jen vzácně a může být doprovázena ztrátovou hematurií s hemotamponádou močového měchýře. Při výskytu těchto komplikací je důležitá kontrola moči a také zvýšený pitný režim. Genitální toxicita se projevuje spíše pozdními (chronickými) nežádoucími účinky. (23)

### **5.2.2 Chronická**

Chronická urinární toxicita se nejčastěji projevuje v rozmezí 2 – 36 měsíců od ukončení radioterapie v podobě cystitidy. Projevuje se nejčastěji hematurií (intermitentní) s následnou anémií. Hematurie vzniká z důsledku poškození sliznice a také z výskytu teleangiektázií. Může dojít i ke snížení kapacity močového měchýře, inkontinenci moče, striktury uretery nebo ke stenóze hrdla močového měchýře. Tyto komplikace se vyskytují výjimečně a jsou způsobené zánětlivými a fibrotizačními změnami sliznice. (26)

S větším časovým odstupem se projevují velmi pozdní komplikace, které jsou způsobené chronickým zánětem, vzniká zde atrofie, hypovaskularizace či ztráta funkce orgánu. Dochází také k otoku genitálu, lymfedému dolních končetin a můžou vznikat sekundární malignity, např.: karcinom rekta či močového měchýře. (26) (23)

Toxicita genitálního systému se projevuje především chronickým poškozením a spočívá v poškození sexuálních funkcí. Hodnocení této toxicity je obtížné, jelikož jsou radioterapií léčeni především starší pacienti, kteří mají často další choroby a především z důvodu indikace hormonální terapie, která výrazně ovlivňuje výsledky. Obecně se udává, že minimálně 50% pacientů má zachovanou sexuální funkci i po kurativní radioterapii. (26) (23)

### **5.2.3 Hodnocení genitourinární toxicity**

Genitourinární toxicita je hodnocena pomocí stejných klasifikací jako gastrointestinální toxicita – pomocí RTOG/EORTC či RTOG/FC-LENT.

Uvádí se, že výskyt akutní toxicity G2 a více je u močového systému do 40% a u chronické toxicity G2 a více je výskyt v rozmezí 11 – 18%. (26) (23)

**Tabulka 5: Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG/EORTC**

Tkáň, orgán	Stupeň	Symptomy
Močopohlavní systém	0	beze změn
	1	2x zvýšená frekvence mikce, nykturie či dysurie, nucení na močení bez potřebné terapie
	2	Mikce max. 1x za hodinu, dysurie, spazmy močového měchýře léčené analgetiky
	3	Mikce vícekrát do hodiny, bolest v pánvi, spazmy močového měchýře vyžadující léčbu narkotiky, hematurie (s/bez srážení krve)
	4	Transfuze krve z důvodu hematurie, akutní obstrukce močového měchýře, ulcerace či nekróza

(23)

**Tabulka 6: Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/FC-LENT**

Tkáň, orgán	Stupeň	Symptomy
Močopohlavní systém	0	normální
	1	2x častější nykturie než před zahájením radioterapie, dysurie bez nutné medikace, hematurie < 1x týdně
	2	2x a více zvýšená mikce než před zahájením radioterapie, hematurie < 3x týdně či vyžadující 1-2 koagulace, tlumení bolesti analgetiky, užití
	3	Nykturie 1x a více za 1 hodinu, hematurie vyžadující transfuzi nebo více než dvě koagulace, striktura uretry řešená dilatací, trvalé užívání inkontinentních vložek, opiáty proti bolesti
	4	závažná hemoragická cystitida, ulcerace nebo nekróza močového měchýře, striktura MM vyžadující diverzi nebo cystektomii
	5	Smrt na následky RTO

(23)

#### 5.2.4 Redukce rizika vzniku genitourinární toxicity

K prevenci genitourinární toxicity je velmi důležité kvalitní přístrojové vybavení, stejně tak jako u prevence gastrointestinální toxicity. Několik autorů udává, že pacienti léčení technikou IMRT mají menší riziko vzniku genitourinární toxicity G2 a více než pacienti, kteří byli léčení technikou 3D-CRT. Tento rozdíl ale není příliš statisticky významný. Několik autorů se však shoduje, že resekce prostaty provedená před radioterapií má negativní vliv na výskyt genitourinární toxicity, která se poté projevuje zvýšeným rizikem striktur uretry a také, že ke snížení této toxicity je vhodné použít

techniku IMRT ve spojení s IGRT, čímž docílíme zmenšení lemu kolem prostaty s následnou redukcí zatížení OAR. (23) (24)

### **5.2.5 Léčba genitourinární toxicity**

Urogenitální toxicitu nižšího stupně lze řešit ambulantně a to především podáváním analgetik, spasmolytik či hemostyptik. V případě přítomnosti bakteriální infekce spočívá léčba v podávání antibiotik dle citlivosti. U závažnějších komplikacích je pacient odeslán k urologovi. (26)

Retence moči a striktura jsou léčeny pomocí močového katetru. Erektální dysfunkce je léčena pomocí PDE5 inhibitorů – sildenafil (Viagra) či tadalafil (Cialis). V případě neúčinnosti těchto inhibitorů je možno pacientům podávat prostaglandiny v injekcích či použít podtlakové pomůcky. Erektální dysfunkci lze řešit i chirurgicky – implantací penilní protézy. Při hemotamponádě močového měchýře je nutné odstranění koagul, kontinuální laváž, substituce krevních derivátů a medikamentózní léčba. V případě chronické cystitidy či inkontinence je indikována medikamentózní léčba (spasmolytika, anticholinergika). U pacientů se sníženou kapacitou močového měchýře je možná augmentační cystoplastika pomocí střevního segmentu. V nejzávažnějších případech, jako je sraštělý močový měchýř a neošetřitelné krvácení pomocí endoskopie, je indikována cystektomie s cílem zvýšení kvality pacientova života i přes riziko vysoké morbidit. (26)

# **PRAKTICKÁ ČÁST**

## **6 CÍL PRÁCE**

Cílem práce je popsat akutní a chronickou toxicitu u genitourinárního a gastrointestinálního systému v souvislosti s radioterapií karcinomu prostaty.

C1: Popsat projevy akutní a chronické genitourinární toxicity po radioterapii karcinomu prostaty.

C2: Popsat projevy akutní a chronické gastrointestinální toxicity po radioterapii karcinomu prostaty.

## **7 METODIKA**

Ke zpracování výzkumné části jsme zvolili kvalitativní výzkum, který probíhal na Onkologické a radioterapeutické klinice ve Fakultní nemocnici v Plzni během praxí ve 3. ročníku. Jako zdroj dat jsme využili kazuistiky jednotlivých pacientů s karcinomem prostaty. Z těchto kazuistik získáme potřebná data ke zjištění úspěšnosti léčby a její toxicity.

## **8 VÝZKUMNÉ OTÁZKY**

VO1: Jak se projevila akutní genitourinární toxicita při radioterapii karcinomu prostaty?

VO2: Jak se projevila chronická genitourinární toxicita při radioterapii karcinomu prostaty?

VO3: Jak se projevila akutní gastrointestinální toxicita při radioterapii karcinomu prostaty?

VO4: Jak se projevila chronická gastrointestinální toxicita při radioterapii karcinomu prostaty?

## **9 VÝZKUMNÝ SOUBOR**

Do výzkumu jsme zařadili nezávisle na věku 6 pacientů s karcinomem prostaty, kteří byli léčeni pomocí radioterapie ve Fakultní nemocnici v Plzni na Onkologické a radioterapeutické klinice.

## 10 VLASTNÍ VÝZKUM

### 10.1 Kazuistika č. 1

**Muž, 84 let**

**Anamnéza:** Pacient je 15 let léčený na hypertenzi. Je bývalý kuřák, od 46 let nekouří, alkohol pije pouze příležitostně. Rodinná anamnéza je onkologicky bezvýznamná.

**Katamnéza:** Pacient je sledován na urologické ambulanci kvůli častější mikci – po 3 hodinách, v noci jen jednou. Dne 13. 10. 2011 byla pacientovi zjištěna zvýšená hodnota PSA 28,69 ng/ml, z toho důvodu bylo pacientovi provedeno vyšetření per rectum, při kterém byla prostata normálního nálezu. Dále pacient podstoupil bioptické vyšetření, při kterém byly odebrány 4 vzorky, ve kterých byl histologicky přítomen adenokarcinom, Gleason skóre 6 (3+3). Dne 26. 3. 2012 byl pacient odeslán na scintigrafii skeletu, která vyloučila přítomnost metastáz. Změny na plicním parenchymu byly vyloučeny pomocí rentgenového vyšetření plic. Pacient byl následně odeslán na vyšetření pánve magnetickou rezonancí, na které se prostata jevila jako dobře ohraničená a ložiskové změny v prostatě nebyly identifikovatelné, z důvodu již zahájené neoadjuvantní hormonální terapie (Eligard depot. + Cysaxal), která byla pacientovi indikována 16. 4. 2012. Dále s pomocí magnetické rezonance bylo vyloučeno zvětšení uzlin v oblasti pánve a atrofické změny na semenných váčcích. CT vyšetření vyloučilo zvětšení uzlin i prostaty.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný dobře diferencovaný acinární adenokarcinom prostaty s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T2a N0 M0, Gleason skóre 6 (3+3) a s iniciální hodnotou PSA 28,96 ng/ml. Pacientovi byla indikována radikální radioterapie a pokračování v zahájené hormonální léčbě.

**Průběh léčby:** Radioterapie probíhala ve dnech 29. 6. – 22. 8. 2012 na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Pacientovi byla ozářena prostata a baze semenných váčků 38 frakcemi po 2 Gy do totální referenční dávky 76 Gy technikou IMRT. Verifikace byla prováděna pomocí CB – CT, z počátku denně, později 1x týdně. V průběhu radioterapie pacient pokračoval v zavedené hormonální terapii. Pacient toleroval ozařování po celou dobu bez výrazných nežádoucích účinků. Gastrointestinální a genitourinární toxicita se u něj během ozařování neobjevila. Pravidelná dispenzarizace probíhala u spádového urologa a kontroly na radioterapii byly po delším časovém intervalu.



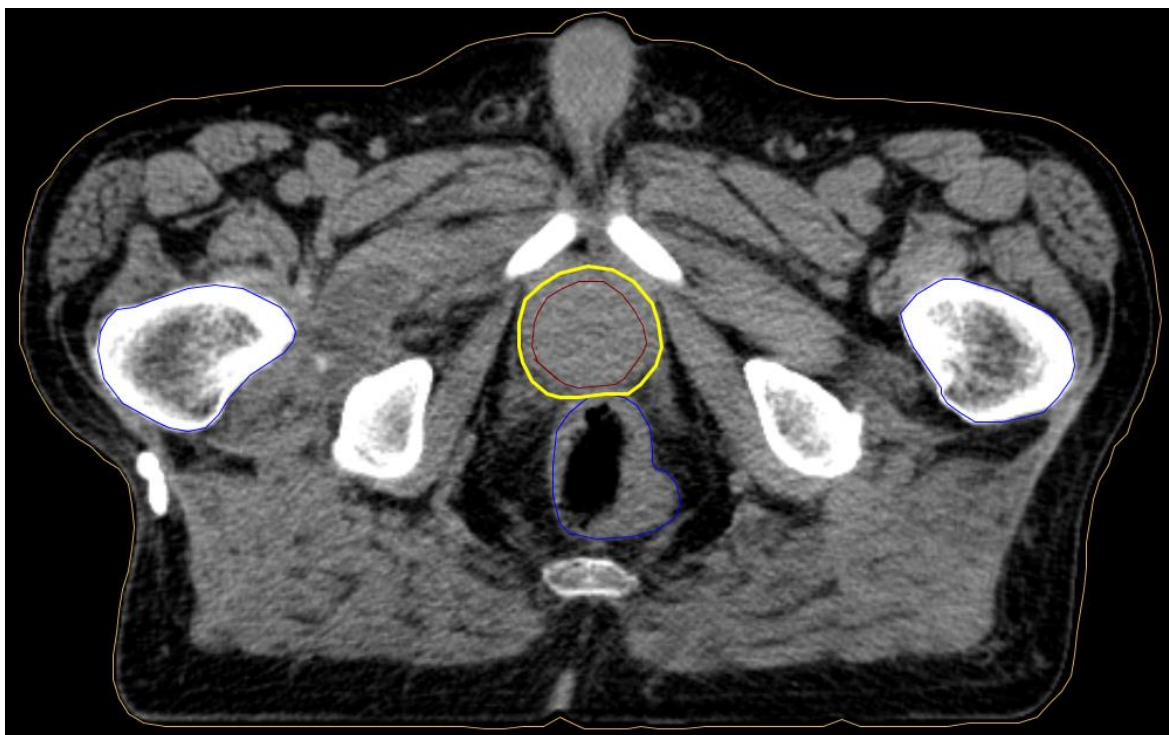
**Dispenzarizace:** Dne 20. 9. 2012 se pacient dostavil na první kontrolu od ukončení radioterapie, kde byla potvrzena kompletní remise karcinomu prostaty. Hodnota PSA klesla na 0,01 ng/ml a GU a GI toxicita se neprojevila. Dne 25. 9. 2013 se pacient dostavil na další kontrolu. Genitourinární toxicita se projevila nykturií (2x) a gastrointestinální toxicita se projevila přítomností krve ve stolici, což bylo potvrzeno pomocí vyšetření per rectum. Z tohoto důvodu byl pacient odeslán na koloskopii a případnou koagulaci zdrojů krvácení. Pacientovi byly zjištěny postiradiační angiodysplazie, které kontaktně krvácely a byly ošetřeny APC (argon – plazma – koagulace), jinak byl na tračnίκu normální nález.

V březnu 2014 pacient neměl žádné potíže, pozoroval pouze 1x do měsíce krev ve stolici. Hodnota PSA zůstala stejná a byla indikována kontrolní koloskopie. Angiodysplazie byly opět ošetřeny pomocí APC a byla zjištěna přítomnost vnitřních hemoroidů.

V březnu 2015 byla provedena další kontrola, genitourinární toxicita se u pacienta projevila nykturií (2x) a z gastrointestinální toxicity se vyskytla nepravidelná stolice – obden, někdy zácpovitá. Hodnota PSA se nezměnila (0,01 ng/ml). Dále u pacienta nebyly žádné změny oproti předchozí kontrole, proto na další kontroly docházel již ke spádovému urologovi.

**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem jsme radikálním ozařováním prostaty dosáhli kompletní remise onemocnění, což jsme dále sledovali pomocí hladiny PSA. Dle klasifikace RTOG/EORTC se akutní genitourinární a gastrointestinální toxicita neprojevila a dle klasifikace RTOG/FC-LENT se chronická genitourinární toxicita projevila stupněm G1 a gastrointestinální toxicita se projevila stupněm G2.

**Obrázek 1: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

## 10.2 Kazuistika č. 2

### Muž, 86 let

**Anamnéza:** Pacient je léčený od roku 1948 na arteriální hypertenzi. Je celoživotní nekuřák, alkohol pije denně (pivo). V roce 2008 prodělal CMP a byl léčen trombolýzou. Dcera podstoupila komplexní léčbu pro karcinom prsu.

**Katamnéza:** Dne 7. 8. 2013 pacient podstoupil pro elevaci PSA – 11 ng/ml TRUS s biopsií, kde bylo odebráno 8 vzorků a z toho 2 byly pozitivní na adenokarcinom prostaty, Gleason skóre 8 (4+4). Pacient podstoupil také vyšetření per rectum, které popsalo prostatu jako výrazně prominující. Dne 30. 8. 2013 byla pacientovi zahájena neoadjuvantní hormonální terapie (Lanbica). Jako Stagingové vyšetření bylo využito USG břicha (6. 9. 2013) s jehož pomocí bylo zjištěno, že se prostata vyklenuje do spodiny močového měchýře, dále RTG plic, který vyloučil ložiska v plicním parenchymu a scintigrafie skeletu, která detekovala neurčitý nález v 10. žeburu vlevo, ostatní skelet byl bez patologie. Dále pacient podstoupil vyšetření magnetickou rezonancí, která odhalila tumorózní infiltraci pravého laloku i větší části levého laloku prostaty, přesah tumoru na semenné vajíčky nebyl vyloučen. CT vyšetření odhalilo mírně zvětšenou prostatu s prominencí do baze močového měchýře.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný adenokarcinom prostaty s vysokým rizikem rekurence, klasifikovaný jako T2c N0 M0, Gleason skóre 8 (4+4) a s iniciální hodnotou PSA 11 ng/ml. Pacientovi byla indikována radikální radioterapie a pokračování v zahájené hormonální terapii.

**Průběh léčby:** Radioterapie probíhala ve dnech 4. 2 – 14. 3. 2014 na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Pacientovi byla ozářena prostata a baze semenných vajíčků 30 frakcemi po 2,3 Gy/fr do totální referenční dávky 69 Gy. K ozáření byla využita technika VMAT a k verifikaci polohy pacienta technika IGRT. Pacient toleroval léčbu bez systémové radiační reakce. Akutní toxicita se neprojevila. Pacientovi byla doporučena dlouhodobá hormonální léčba v délce 2-3 roky z důvodu vysokého rizika rekurence.

**Dispenzarizace:** Dne 18. 4. 2014 se pacient dostavil na první kontrolu od ukončení radioterapie. GI toxicita se neprojevila a z GU toxicity se vyskytla nykturie 2x. S půlročním odstupem pacient zpozoroval bolest prsních bradavek a nykturii 1-2x.

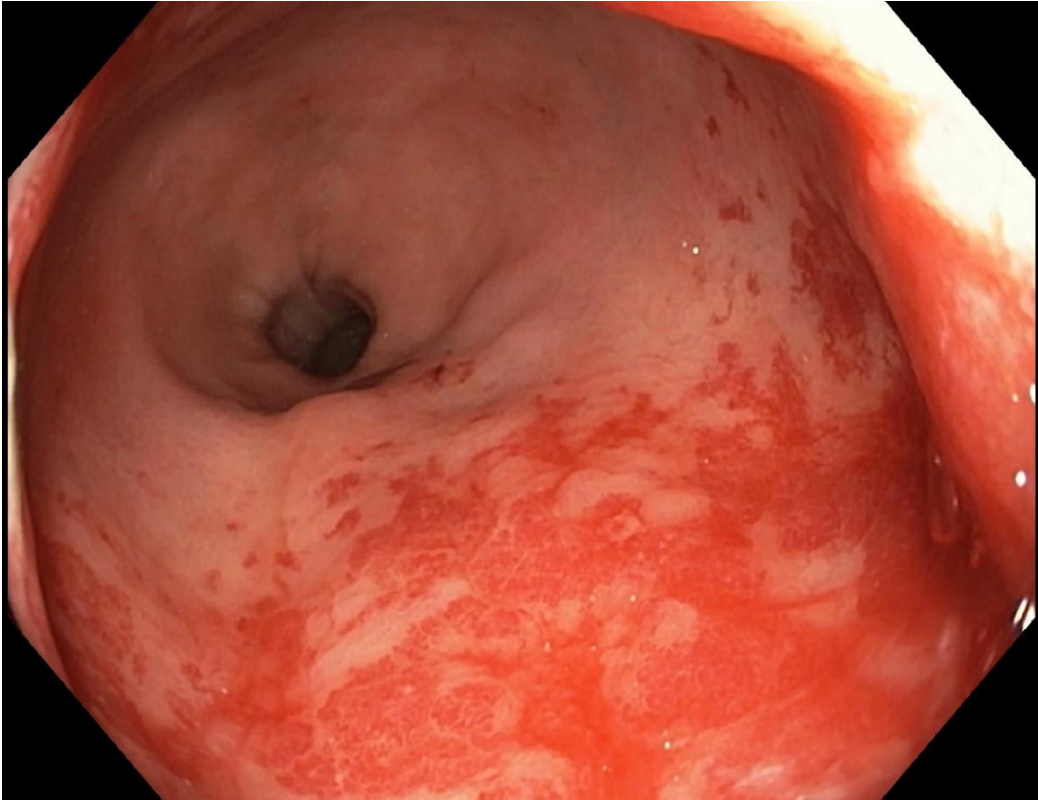
Hodnota PSA klesla z 11 ng/ml na 0,5 ng/ml. Pacientovi bylo provedeno vyšetření per rectum, které popsalu prostatu jako prominující, hladkou a tuhou.

Na další kontrole pacient uvedl, že pozoroval příměs krve ve stolici, jinak nepozoroval žádné potíže. Vyšetření per rectum potvrdilo krvácení, při urologickém vyšetření byly zjištěny hemorhoidy a pacient byl odeslán na koloskopické vyšetření, kde byla zjištěna mírná postiradiační proktitida s vícečetnými kontaktně krvácivými angiodyplasiemi a velká polypózní léze lien. flexury. Po půl roce se pacient dostavil na kontrolní koloskopii, kde byla zjištěna přetrvávající postiradiační proktitida a malá polypózní léze.

Dne 13. 11. 2015 se pacient dostavil na další kontrolu. Genitourinární toxicita se neprojevila, pacient pozoroval chronické bolesti zad vystřelující do DK, stolice byla občas s příměsí krve a hodnota PSA byla 0,15 ng/ml. V dubnu 2016 hodnota PSA u pacienta vzrostla na 6,3 ng/ml, z tohoto důvodu byl proveden restaging, který vyloučil generalizaci a v květnu 2016 byla pacientovi indikována terapie antagonistou LHRH. Hodnota PSA se ale zvýšila na 9,8 poté na 30 ng/ml a pacient měl také opakované enteroragie. Pacient byl odeslán na PET/MR s aplikací 18F-fluorocholinu a rektoskopii. Zde byla zjištěna kontaktně krvácející postiradiační proktitida, která byla ošetřena pomocí APC. Na základě provedeného PET/MR s aplikací 18F-fluorocholinu byla diagnostikována generalizace do skeletu, jater, plic, lymfatických uzlin a také podezření na drobný tumor levé laterální stěny močového měchýře. Kvůli generalizaci byl pacient odeslán k paliativní radioterapii nejvíce bolestivých míst a byla mu indikována farmakoterapie bolesti (dolforin, paralen). V dalším průběhu došlo ke zhoršení klinického stavu pacienta, pro který byl hospitalizován na onkologické klinice a v lednu 2017 zemřel.

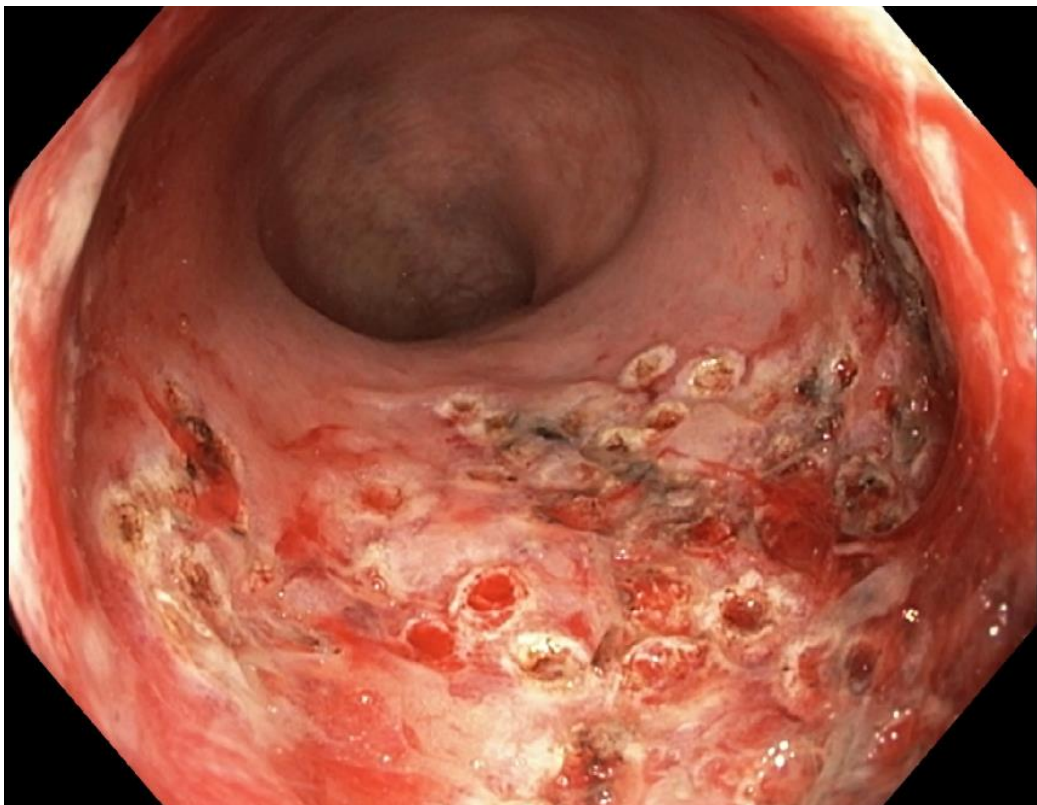
**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem se během radikálního ozařování prostaty akutní genitourinární toxicita vyskytla stupněm G1 a gastrointestinální toxicita se neprojevila. Dle klasifikace RTOG/FC-LENT se chronická genitourinární toxicita neprojevila a gastrointestinální toxicita se projevila stupněm G2. Z důvodu zvýšení nádorového markeru PSA byl proveden u pacienta restaging, který odhalil generalizaci do skeletu, jater, plic a lymfatických uzlin a pacientovi bylo indikováno paliativní ozaření pro úlevu od bolesti. Během paliativní radioterapie došlo u pacienta ke zhoršení klinického stavu, na který následně zemřel.

**Obrázek 2: Postiradiační proktitida, před ošetření APC**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

**Obrázek 3: Postiradiační proktitida, po ošetření APC**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

### 10.3 Kazuistika č. 3

#### Muž, 60 let

**Anamnéza:** Pacient je kuřák, 20 let kouří zhruba 30 cigaret denně. Jeho otec zemřel na nádor prostaty ve věku 79 let a jeho sestra a bratr zemřeli na nádor plic.

**Katamnéza:** V roce 2014 byl pacient poslán na urologii, kvůli zvýšené hodnotě PSA na 59,15 ng/ml, kde mu bylo provedeno vyšetření per rectum, které popsalo prostatu jako lehce zvětšenou, tuhou, hladkou a ohraničenou. Dále mu bylo provedeno vyšetření TRUS s bioptickým odebráním vzorků z prostaty, které potvrdilo přítomnost acinárního adenokarcinomu, Gleason skóre 7 (3+4). Dne 27. 8. 2014 byla pacientovi indikována neoadjuvantní hormonální léčba (Androcurem a Eligard). Generalizace onemocnění byla vyloučena pomocí scintigrafie kostí, magnetické rezonance, PET/CT s aplikací 18F-fluorocholinu, CT pánve a RTG plic.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný špatně diferencovaný acinární adenokarcinom prostaty s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T2c N0 M0, s Gleason skóre 7 (3+4) a s iniciální hodnotou PSA 59,15. Pacient byl odeslán na radikální radioterapii a byla mu indikována neoadjuvantní i adjuvantní hormonální léčba.

**Průběh léčby:** Pacient byl hospitalizován ve Fakultní nemocnici v Plzni na Onkologické a radioterapeutické klinice v termínu od 5. 12. 2014 do 30. 1. 2015. Pacientovi byly ozářeny pánevní lymfatické uzliny dávkou 51 Gy (1,7 Gy/fr., celkem 30x), semenné vajíčky 60 Gy (30x2 Gy) a dávka do prostaty byla navýšená na 80 Gy. K ozáření byla využita technika IMRT. Pacient léčbu toleroval zcela bez komplikací a po skončení léčby byl propuštěn do domácí péče.

**Dispenzarizace:** Na první kontrolu se pacient dostavil měsíc po ukončení radioterapie. Pacient byl bez potíží spojených s radioterapií, pociťoval pouze celkovou únavu. Jelikož byl pacient dále bez potíží, kontroly probíhaly na spádové urologii.

V lednu 2016 byl pacient přivezen pro retenci moče. Pomocí sonografického vyšetření byla zjištěna drobná koagula v močovém měchýři. Léčba spočívala v odstranění těchto koagul a provedení elektrokoagulace, zavedení permanentního močového katetru a v podání hemostyptik. Následující týden byl pacient akutně přijat s obturovanou cévkou. Pacientovi byl vyměněn permanentní močový katetr a opětovně indikovány hemostyptika.

Během následujícího měsíce byl pacient hospitalizován kvůli opakovanému ucpání cévky. Bylo mu odsáto několik drobných koagul a vyměněna cévka. Nová cévka však opět neodváděla moč, jelikož bylo v močovém měchýři výrazné množství koagul (dle USG). Pacient byl proto přijat k hemostyptické terapii. Byla mu odsáta tamponáda močového měchýře a provedena elektrokoagulace močového měchýře a prostatické uretry. Po výkonu byl pacient bez potíží.

Na kontrolu se dostavil po 3 měsících, potíže se nevyskytly, hodnota PSA zůstala na nulové hodnotě a pacient byl svěřen do péče spádového urologa.

**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem jsme radikálním ozařováním prostaty dosáhli kompletní remise onemocnění, což jsme dále sledovali pomocí hodnoty PSA. Dle klasifikace RTOG/EORTC se akutní genitourinární ani gastrointestinální toxicita neprojevila a dle klasifikace RTOG/FC-LENT se chronická genitourinární toxicita projevila stupněm G3 a gastrointestinální toxicita se neprojevila.

## 10.4 Kazuistika č. 4

### Muž, 80 let

**Anamnéza:** Pacient je nekuřák a alkohol pije příležitostně. Trpí arteriální hypertenzí, chronickou ischemickou chorobou srdeční, obezitou, zvýšenou glykemií a hypercholesterolémií. Před lety prodělal infarkt myokardu a v roce 1972 mu byla provedena apendektomie. Rodinná anamnéza je onkologicky nevýznamná.

**Katamnéza:** Pacient byl v roce 2013 odeslán na urologii, kvůli elevaci PSA na 50,03 ng/ml, kde mu bylo provedeno vyšetření per rectum, které popsalo prostatu jako ohraničenou a tužší vlevo. Bioptické vyšetření potvrdilo přítomnost acinárního adenokarcinomu s Gleason skóre 7 (4+3). Magnetická rezonance zobrazila známky prorůstání do semenných váčků a scintigrafie kostí vyloučila kostní generalizaci. Dne 9.1.2017 byla u pacienta zahájena neoadjuvantní hormonální léčba.

S odstupem tří měsíců pacient podstoupil magnetickou rezonanci a CT vyšetření pánve, které zobrazily prostatu prominující do baze močového měchýře a zmenšení jejího objemu.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný špatně diferencovaný acinární adenokarcinom prostaty s infiltrací do semenných váčků s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T3b N0 M0, Gleason skóre 7 (4+3) s iniciální hodnotou PSA 50,03 ng/ml. Pacient byl indikován k radikální radioterapii prostaty, semenných váčků a pánevních lymfatických uzlin s neoadjuvantní i adjuvantní hormonální terapií.

**Průběh léčby:** Pacient ve dnech 23. 4. 2014 – 12. 6. 2014 ambulantně absolvoval radikální radioterapii prostaty, semenných váčků a pánevních lymfatických uzlin technikou IMRT formou SIB ve 3 dávkových hladinách. Lymfatické pánevní uzliny byly ozářeny dávkou 56 Gy frakcionací 1,6 Gy/fr. ve 35 frakcích. Distální část semenných váčků obdržela dávku 63 Gy frakcionací 1,8 Gy/fr. ve 35 frakcích. Prostata a baze semenných váčků byly ozářeny dávkou 75,95 Gy frakcionací 2,17 Gy/fr. ve 35 frakcích. Kontrola nastavení pomocí CB-CT, kolimováno MLC.

V průběhu radioterapie došlo ke zhoršení urologických obtíží ve formě slabého proudu moči a obtížné iniciace mikce. Dne 23. 5. 2014 byl pacientovi na urologické klinice zaveden permanentní močový katetr kvůli močové retenci. Jinak byl bez projevů akutní toxicity.



**Dispenzarizace:** Na první kontrolu se pacient dostavil 5. 8. 2014. Permanentní močový katetr byl odstraněn a pacient měl spontánní mikci, občas měl obtížnou iniciaci s následnou dysurií. Hematurii neguje. Gastrointestinální toxicita se neprojevila.

Na další kontrole byl pacient bez projevů gastrointestinální toxicity, z genitourinární toxicity se vyskytla nykturie 2-4x. Na další kontrole nebyla u pacienta žádná změna.

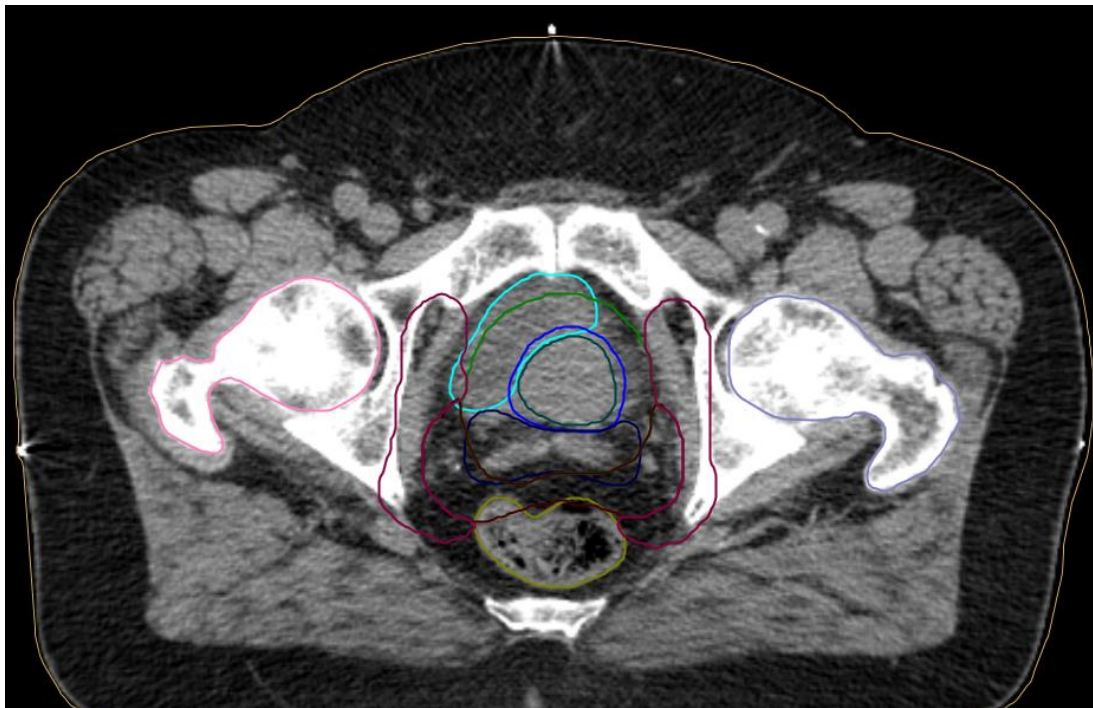
V druhé polovině roku 2015 byl pacient opakovaně ambulantně vyšetřován pro potíže s močením. Z tohoto důvodu bylo v prosinci 2015 přistoupeno k TURP (transuretrální resekce prostaty) s cílem odstranit močové potíže.

Dne 8. 7. 2016 byl pacient hospitalizován pro hematurii s tamponádu močového měchýře při hemoragické postiradiační cystitidě. Pacientovi bylo provedeno endoskopické ošetření krvácení. Po odstranění permanentního močového katetru močil pacient spontánně a byl bez obtíží, hodnota PSA zůstala na nulové hodnotě a byl propuštěn do domácí péče.

Dne 12. 10. 2015 se pacient dostavil pro obtížné močení až ukapávání moče trvající asi 2 dny. Z toho důvodu mu byla zavedena cévka a moč byla vypuštěna frakcionovaně. Dále pacient docházel na kontroly ke spádovému urologovi.

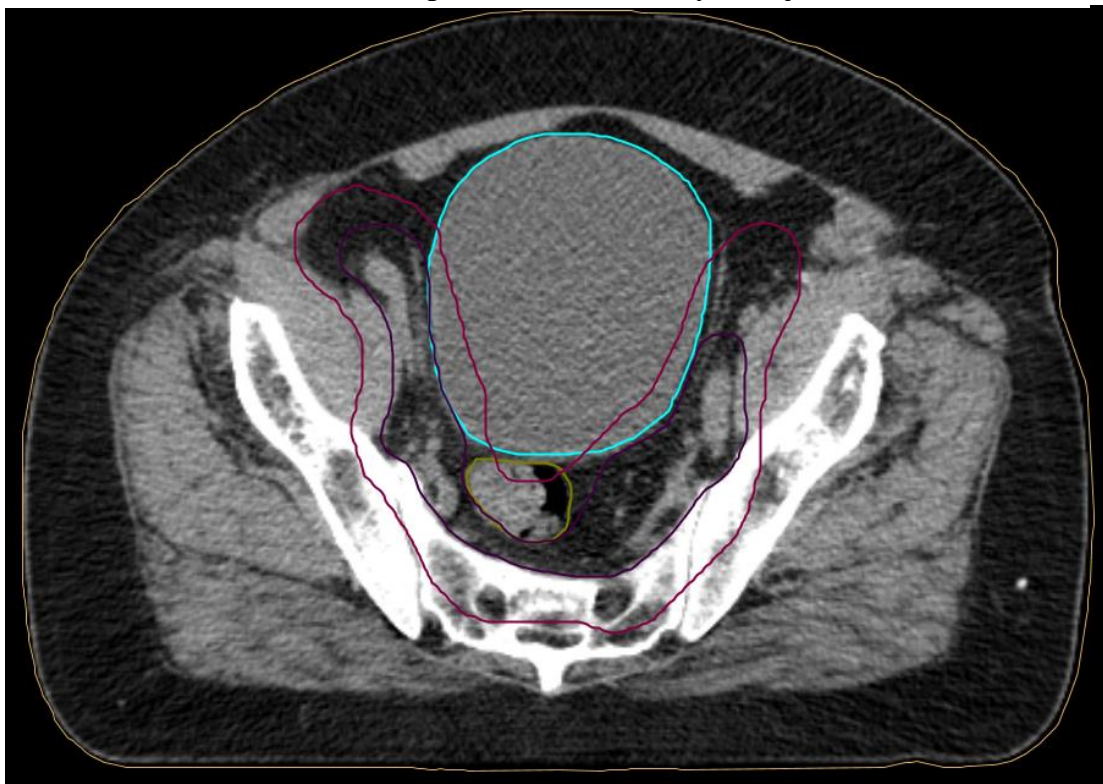
**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem jsme radikálním ozařováním prostaty dosáhli kompletní remise onemocnění, což jsme dále sledovali pomocí hladiny PSA. Dle klasifikace RTOG/EORTC se akutní gastrointestinální toxicita neprojevila, zatímco genitourinární akutní toxicita se projevila stupněm G1. Chronická genitourinární toxicita se dle klasifikace RTOG/FC-LENT projevila stupněm G3 a gastrointestinální toxicita se neprojevila.

**Obrázek 5: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

**Obrázek 4: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

## 10.5 Kazuistika č. 5

### Muž, 69 let

**Anamnéza:** Pacient se léčí na arteriální hypertenzi, dále trpí ischemickou chorobou srdeční s poruchami rytmu. Pacient trpí alergií na prach a pyl. Rodinná anamnéza je z hlediska malignit negativní.

**Katamnéza:** Dne 7. 11. 2006 byla pacientovi při screeningu zjištěna zvýšená hodnota PSA na 68,8 ng/ml a byl odeslán na bioptické vyšetření pod kontrolou TRUS, které potvrdilo přítomnost adenokarcinomu, Gleason skóre 6 (3+3), prostata byla popsána jako neohraničená, neprominující do močového měchýře, ale nádor suspektně prorůstá do semenných váčků. Celotělová scintigrafie a RTG vyloučili metastatické postižení skeletu. Dne 5. 12. 2006 byla u pacienta zahájena neoadjuvantní hormonální léčba – Eligard a Androcur.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný dobře diferencovaný adenokarcinom prostaty s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T3b N0 M0, Gleason skóre 6 (3+3), s iniciální hodnotou PSA 68,8 ng/ml. Byla mu indikována neoadjuvantní hormonální terapie a byl odeslán na radioterapii.

**Průběh léčby:** Radioterapie probíhala ve dnech 15. 2 – 25. 3. 2007 na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Pacientovi byla ozářena prostata a semenné váčky dávkou 72 Gy s pomocí techniky 3D-CRT. Hormonální léčba ve formě kompletní androgenní blokády byla přerušena pro depresivní stavy 1 měsíc od ukončení radioterapie, dále léčba pokračovala pomocí antiandrogenu – Bicalupex.

**Dispenzarizace:** Na první kontrole, která proběhla dne 24. 4. 2007, byl pacient zcela bez obtíží spojených s radioterapií. Další pravidelné kontroly probíhaly cestou spádové urologické ambulance. Adjuvantní hormonální terapie byla ukončena v roce 2009, při PSA 0,01 ng/ml. Jelikož pacient v průběhu roku pozoroval opakovaně krev ve stolici, bylo mu dne 24. 11. 2008 provedeno kolonoskopické vyšetření, které odhalilo postradiační proktitidu, bez nutnosti ošetření APC. V dalších letech již k enterorrhagii nedocházelo.

Od roku 2011 docházelo k pozvolnému růstu hladin PSA s maximem v prosinci 2015, kdy byla naměřena hodnota 25 ng/ml. Opětovně byla zahájena terapie antiandrogenem a v již zmiňovaném prosinci byl přidán i analog LHRH (Eligard). Hodnota PSA klesla na hodnoty pod 10 ng/ml. Pomocí scintigrafie skeletu, RTG plic USG břicha bylo vyloučeno

metastatické postižení skeletu a progresse onemocnění. Od jara v roce 2016 se postupně začala objevovat příměs krve v moči a i další močové obtíže (tlakové nucení, pálení).

V termínu 28. 6. 2016 – 12. 7. 2016 byl pacient hospitalizován na urologické klinice pro močovou retenci i při zavedeném PMK, který byl obturován koaguly. Dle USG byl stav popsán jako tamponáda močového měchýře. Byla mu zahájena terapie hemostyptiky a také bylo provedeno endoskopické ošetření krvácejících míst s odsátím tamponády. Jako příčina krvácení byla odhalena postradiační hemoragická cystitida. Z důvodu anémie musely být pacientovi podávány i krevní transfúze (celkem 4x).

Stav byl dále komplikován plicní embolizací, kvůli které byl pacient přeložen nejprve na JIP a později na interní oddělení. Vzhledem k zahájení antikoagulační terapie došlo k recidivě makroskopické hematurie, pro kterou bylo opět provedeno endoskopické ošetření. Po snížení dávek Fraxiparinu mohl být pacient propuštěn do domácího péče, jelikož byl bez známek krve v moči. V dalším průběhu došlo opakovaně k výskytu hematurie, uroinfekce a i dalších močových obtíží, ale již bez nutnosti hospitalizace.

**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem jsme radikálním ozařováním prostaty dosáhli kompletní remise onemocnění s nyní již 10 letým přežitím bez vzdálené generalizace. Cenou za vyléčení je chronická toxicita léčby, která se u genitourinárního systému projevila dle klasifikace RTOG/FC-LENT stupněm G3 a u gastrointestinálního systému stupněm G1. Akutní toxicita se u pacienta neprojevila.

## 10.6 Kazuistika č. 6

### Muž, 68 let

**Anamnéza:** Pacient prodělal laparoskopickou hernioplastiku dne 21. 9. 2007. Jinak bez potíží. Rodinná anamnéza onkologicky nevýznamná.

**Katamnéza:** Zvýšená hodnota PSA (112 ng/ml) byla u pacienta zjištěna při příjmu k plánovanému výkonu dne 20. 9. 2007. TRUS potvrdila přítomnost adenokarcinomu, Gleason skóre 9 (4+5). Dle vyšetření per rectum bylo vymezeno prorůstání nádoru do semenných váčků. Rentgen plic a celotělová scintigrafie skeletu vyloučili generalizaci onemocnění. CT pánve odhalilo, že se prostata vyklenuje do spodiny močového měchýře, jinak je dobře ohraničená a má nehomogenní strukturu, semenné váčky jsou symetrické a jsou zde drobné zmnožené lymfatické uzliny paravezikálně vpravo.

**Diagnóza a indikace léčby:** Pacientovi byl diagnostikovaný dobře diferencovaný světlobuněčný adenokarcinom prostaty s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T3b N0 M0, Gleason skóre 9 (4+5) a s iniciální hodnotou PSA 112 ng/ml. Pacientovi byla indikována radioterapie s následnou adjuvantní hormonální terapií.

**Průběh léčby:** Radioterapie probíhala ve dnech 2. 1 – 22. 2. 2008 na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Pacientovi byla pomocí IMRT techniky radikálně ozářena prostata dávkou 76 Gy a pánevní lymfatické uzliny do celkové dávky 50 Gy. Adjuvantní hormonální terapie (Androcur a Zoladex) byla zahájena dne 22. 2. 2008 a ukončena 4. 3. 2010.

Ozáření probíhalo bez komplikací, přechodně měl pacient řidší stolicí a po skončení radioterapie byl propuštěn do domácí péče.

**Dispenzarizace:** První kontrola byla 3. 4. 2008. V této době pacient neměl žádné urologické ani gastrointestinální potíže. Hormonální léčbu snášel pacient dobře, ale erekce byla od jejího zahájení nekvalitní.

Na další radioterapeutické vyšetření se pacient dostavil 11. 11. 2010. Trend PSA byl příznivý, v kompletní remisi, aktuální hodnota 0,09 ng/ml. Pacient nepociťoval žádné bolesti, moč a stolicí měl bez patologických příměsí, mikce v noci po 2 hodinách, během které měl občas řezavou bolest. Pacientovi bylo provedeno gastroenterologické vyšetření,

keré odhalilo mírnou chronickou neaktivní kolitidu a pravděpodobnou morfologii v postiradiačních změnách.

Dne 5. 1. 2011 byl pacientovi zaveden permanentní močový katetr pro močovou retenci. V termínu od 17. 2. do 18. 2. 2011 byl pacient hospitalizován na Urologické klinice pro týden trvající pneumaturii a odchod stolice cévkou. Za hospitalizace byla provedena celotělová scintigrafie kostí, která vyloučila generalizaci onemocnění, dále byla provedena CT cystografie, která prokázala píštěl mezi oblastí prostaty (pod bází močového měchýře) a rektum. Pacient byl přeložen na chirurgické oddělení, kde mu byla provedena sigmoideostomie a permanentní katetr mu byl ponechán. Na kontrolu se dostavil 10.11.2011, kde uvedl, že stomie a katetr vedly dobře, močový katetr občas netěsnil a při předklonu mu odcházela moč z konečníku, jinak pacient neměl řezavku ani průjmy, moč a stolice bez patologických příměsí. Pacient byl dále kontrolován urologem.

Dne 6. 3. 2012 byly pacientovi zavedeny nefrostomie, kvůli neustále se ucpávajícímu permanentnímu katetru koaguly. Následující měsíc byl hospitalizován na Urologické klinice kvůli znovuzavedení nefrostomie vlevo, která vypadla. Stav byl zkomplikován krvácením, ale po výkonu a odeznění komplikací byl pacient propuštěn do domácí péče a kontrolován u spádového urologa.

**Závěr:** U pacienta s vysokým rizikem jsme radikálním ozařováním prostaty dosáhli kompletní remise onemocnění, což jsme dále sledovali pomocí hladiny PSA. Dle klasifikace RTOG/EORTC se akutní gastrointestinální toxicita neprojevila, zatímco genitourinární akutní toxicita se projevila stupněm G1. Chronická genitourinární toxicita se dle klasifikace RTOG/FC-LENT projevila stupněm G2 a gastrointestinální toxicita se projevila stupněm G4.

**Obrázek 6: CT vyšetření s kontrastní látkou, zobrazení píštěle**



*Zdroj: Fakultní nemocnice Plzeň*

## DISKUZE

V teoretické části bakalářské práce jsme se snažili stručně popsat anatomii a fyziologii prostaty, dále jsme se zabírali epidemiologií, patologií, diagnostikou a klasifikací karcinomu prostaty a možnostmi léčby tohoto nádorového onemocnění. Soustředili jsme se ale především na léčbu pomocí radioterapie a na její nežádoucí účinky, jelikož radioterapie zaujímá velmi významnou roli v léčbě karcinomu prostaty. Následující praktická část se skládá z kazuistik pacientů, kteří byli indikováni k radioterapeutické léčbě karcinomu prostaty. U vybraných pacientů je stručně popsána diagnóza a indikace léčby, průběh radioterapie a následná dispenzarizace, kde jsme sledovali projevy akutní i chronické gastrointestinální a genitourinární toxicity. Tyto projevy jsme následně hodnotili v závěrech dle klasifikací RTOG/EORTC či RTOG/FC-LENT.

Prvnímu pacientovi byla indikována radikální radioterapie s hormonální léčbou (neoadjuvantně i adjuvantně). Pacientovi byl diagnostikovaný karcinom s vysokým rizikem, klasifikovaný jako T2a N0 M0 s Gleason skóre 6 a iniciační hodnotou PSA 28,96 ng/ml. Prostata a baze semenných váčků byly ozářeny technikou IMRT dávkou 76 Gy (38 x 2 Gy), čímž jsme dosáhli kompletní remise onemocnění. Pacientův stav byl dále kontrolován hodnotou PSA u spádového urologa. Akutní toxicita se u pacienta neprojevila. Chronická gastrointestinální toxicita byla dle klasifikace RTOG/FC-LENT vyhodnocena stupněm G2, jelikož se projevila přítomností krve ve stolici a opakovanými postiradiačními angiodysplaziemi, které byly ošetřeny pomocí koagulace (APC). Chronická genitourinární toxicita se projevila nykturií a dle klasifikace RTOG/FC-LENT byla vyhodnocena stupněm G1.

Radikální radioterapie s neoadjuvantní i adjuvantní hormonální léčbou byla indikována i u druhého pacienta., který měl karcinom s vysokým rizikem rekurence, klasifikovaný jako T2c N0 M0 s Gleason skóre 8 a iniciační hodnotou PSA 11 ng/ml. S ozařovací technikou VMAT byla ozářena prostata a baze semenných váčků do totální referenční dávky 69 Gy. U pacienta se akutní toxicita projevila zvýšenou nykturií a dle klasifikace byla vyhodnocena stupněm G1. Chronická toxicita se projevila u gastrointestinálního systému a to ve formě postiradiační proktitidy, s angiodysplaziemi, které se klinicky projeví enteroragií. Dle klasifikace RTOG/FC-LENT byla vyhodnocena stupněm G2. Projevy toxicity jsou podobné jako u prvního pacienta, ale oproti němu jsme zde nedosáhli kompletní remise onemocnění. Z důvodu narůstající hodnoty PSA bylo



pacientovi v průběhu roku 2016 provedeno vyšetření PET/MR s aplikací fluorocholinu, které odhalilo generalizaci onemocnění do skeletu, jater, plic a lymfatických uzlin. Z tohoto důvodu byla pacientovi indikována paliativní radioterapie, během které došlo ke vzniku závažných zdravotních komplikací, na které v lednu 2017 zemřel.

Třetímu pacientovi byl diagnostikovaný karcinom s vysokým rizikem a klasifikovaný stejně jako u předchozího pacienta a to: T2c N0 M0, ale lišící se v hodnotě PSA 59,15 ng/ml a Gleason skóre 7. U tohoto pacienta byla využita technika IMRT, která umožnila navýšení dávky do prostaty až na 80 Gy, semenné vázky byly ozářené dávkou 60 Gy a pánevní lymfatické uzliny dávkou 51 Gy. Pacient také podstoupil neoadjuvantní hormonální terapii, ve které následně pokračoval po skončení radioterapie kvůli vysokému riziku rekurence. Akutní toxicita se u pacienta neprojevila a chronická toxicita se projevila u genitourinárního systému především ve formě cystitidy a koagul v močovém měchýři a dle klasifikace RTOG/FC-LENT byla vyhodnocena stupněm G3. Jelikož u pacienta nedošlo ke zhoršení zdravotního stavu a hodnota PSA zůstala na nulové hodnotě, byl dále kontrolován u spádového urologa a léčba byla hodnocena jako úspěšná.

U čtvrtého pacienta byla taktéž využita technika IMRT, zde ve formě SIB, který rozdělil dávky do tří dávkových hladin: lymfatické uzliny pánve 50 Gy, distální část semenných váčků 63 Gy a prostata a baze semenných váčků 75,95 Gy. Pacient měl karcinom klasifikovaný T3b N0 M0, s vysokým rizikem, Gleason skóre 7 a iniciální hodnota PSA 50,03 ng/ml, byla mu indikována radikální radioterapie s neoadjuvantní hormonální terapií, ve které pokračoval dále. Toxicita u gastrointestinálního systému se neprojevila. U genitourinárního systému se akutní toxicita projevila stupněm G1, pacient měl slabý proud moči s obtížnou iniciací. Chronická toxicita byla vyhodnocena stupněm G3, jelikož měl pacient dysurii, hematurii, tamponádu močového měchýře, hemoragickou cystitidu a krvácení mu bylo ošetřeno endoskopicky. Po odeznění komplikací byl převeden ke spádovému urologovi, hodnota PSA zůstala na nule a léčba byla zhodnocena jako úspěšná.

Ve výzkumném souboru bylo využito 3D-CRT techniky pouze u pátého pacienta. Tento pacient měl karcinom klasifikovaný T3b N0 M0 s vysokým rizikem, Gleason skóre 6 a iniciální hodnotou PSA 68,8 ng/ml. S využitím 3D-CRT techniky byla ozářena prostata a baze semenných váčků dávkou 72 Gy. Pacientovi byla indikována neoadjuvantní hormonální terapie ve formě kompletní androgenní blokády, která musela být ukončena

pro depresivní stavy a pacientovi byla nasazena léčba pomocí antiandrogenu – Bicalupex, která byla ukončena 2009. Hodnota PSA v této době byla 0,09 ng/ml. Během následujících dvou let se tato hodnota razantně zvýšila a hormonální terapie byla indikována znovu. Akutní toxicita se u tohoto pacienta neprojevila, zatímco chronická toxicita se projevila v genitourinárním i v gastrointestinálním systému. Z genitourinárního systému se vyskytly komplikace ve formě postaktinové cystitidy, hematurie, tamponády močového měchýře a koagul a dle klasifikace RTOG/FC-LENT jsme ji vyhodnotili stupněm G3. U gastrointestinálního systému se se toxicita projevila stupněm G1.

Poslední pacient ve výzkumném souboru měl karcinom s vysokým rizikem, klasifikovaný T3b N0 M0, Gleason skóre 9 a hodnotu PSA 112 ng/ml. U pacienta byla zvolena ozařovací technika IMRT, která nám dávku rozdělila do dvou hladin: pánevní lymfatické uzliny byly ozářeny dávkou 50 Gy a prostata obdržela dávku 76 Gy. V průběhu léčby se u pacienta vyskytla řidší a častější stolice, jinak byl pacient bez obtíží, dle klasifikace RTOG/EORTC spadá do kategorie G1. Z výzkumné souboru se u toho pacienta projevila chronická toxicita nejvyšším stupněm – G4 a to u gastrointestinální toxicity, jelikož mu musela být provedena sigmoideostomie z důvodu vzniklé píštěle mezi oblastí prostaty a rekta. U genitourinárního systému se projevila toxicita ve formě močové retence a pacientovi musel být zaveden močový katetr kvůli ucpávání koaguly a následně i oboustranné nefrostomie. Dle klasifikace RTOG/FC-LENT byla chronická genitourinární toxicita vyhodnocena stupněm G2.

S využitím moderních ozařovacích technik, IMRT (Intensity modulated radiotherapy) a IGRT (Image guided radiotherapy), je radioterapie karcinomu prostaty u většiny pacientů spojena s minimálním vznikem nežádoucích účinků, jelikož nám umožňují přesnější konturaci cílových objemů při plánování a tím lepší dávkovou distribuci (až k 80 Gy) do karcinomu a větší ochranu okolních rizikových orgánů. Ke snížení toxicity je také nutná spolupráce pacienta v dodržování pokynů před jednotlivým ozářením a to náplní močového měchýře a vyprázdnění střeva. Dle několika studií je dokázáno, že s využitím techniky IMRT jsou pozdní nežádoucí účinky sniženy na minimum. Například studie Zelefského et al srovnávala projevy toxicity u více než 1500 pacientů, kteří byli ozářeni technikou IMRT nebo 3D-CRT. Výsledky této studie uvádí, že u toxicity vyšší nebo rovno stupni G2 mělo 6% pacientů a toxicita G3 se projevila pouze u 1% pacientů. U pacientů, kteří byli ozářeni technikou IMRT je pravděpodobnost výskytu toxicity signifikantně menší než u těch, kteří byli ozářeni technikou 3D-CRT (5% vs.

13%). S těmito výsledky se shodují i nově vznikající studie. Vzhledem k povaze naší práce jsme do kvalitativního výzkumu zahrnuli právě ty pacienty, u kterých se nežádoucí účinky projevily vyššími stupni toxicity. Tento výzkumný soubor pacientů se nám zdál vhodný pro demonstraci možných avšak málo pravděpodobných nežádoucích účinků v rámci radioterapeutické léčby karcinomu prostaty. (24)

## ZÁVĚR

Karcinom prostaty je velice aktuální téma, jelikož jeho incidence má neustále stoupající charakter. V České republice je karcinom prostaty nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a zároveň je statisticky třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Postup léčby karcinom prostaty se odvíjí od jeho stádia, přičemž v pokročilých stádiích může mít léčba pouze paliativní charakter. S možností hodnocení hodnoty nádorového markeru – prostatického specifického antigenu – je karcinom prostaty zachycen v nižších stádiích, čímž se zvyšuje pravděpodobnost kompletní remise onemocnění.

Bakalářská práce je rozdělena na dvě části, na teoretickou a praktickou část. V teoretické části je stručně popsána anatomie a fyziologie prostaty. Dále se teoretická část zaměřuje na epidemiologii, patologii, diagnostiku a klasifikaci karcinomu prostaty. V kapitole o léčbě karcinomu prostaty jsou popsány léčebné možnosti mimo radioterapie, jelikož ta je podrobně rozepsána v následující kapitole. Poslední kapitulu teoretické části tvoří toxicita radioterapie, kde jsou popsány projevy genitourinární a gastrointestinální toxicity.

Praktickou část bakalářské práce tvoří kvalitativní výzkum, který obsahuje kazuistiky šesti pacientů, kteří byli indikováni k radioterapii karcinomu prostaty. Na námi zvolených případech jsme demonstrovali přínos a účinnost radioterapeutické léčby v kombinaci s hormonální terapií a popsali jsme následné nežádoucí účinky této léčby, které jsme si zvolili za cíle naší práce. Soubor pacientů tvořili muži nezávisle na věku a všichni byli zařazeni do skupiny s vysokým rizikem rekurence. S využitím vysoce konformních technik je radioterapeutická léčba karcinomu prostaty ve většině případů spojena s minimálními nežádoucími účinky, ale do našeho kvalitativního šetření jsme zahrnuli pacienty, u kterých se toxicita projevila vyššími stupni. Na těchto případech jsme uvedli velice nepříjemné nežádoucí účinky radioterapeutické léčby, které se však dle statistických údajů vyskytují minimálně. V našem souboru pacientů se toxicita projevila formou angiodysplázií, postiradiační proktitidy a cystitidy, ve formě koagul v močovém měchýři a pístěle.

Bakalářská práce může být využita jako přehled léčebných možností u karcinomu prostaty s praktickou ukázkou projevů toxicity při radioterapeutické léčbě.

## LITERATURA A PRAMENY

1. **NZIS.** Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. *ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2014 NZIS REPORT* č. R/1 (09/2016). [Online] 09 2016. [Citace: 9. 11 2016.] [www.uzis.cz/system/files/NZIS\\_REPORT\\_c\\_R01\\_09\\_16\\_NOR\\_0.pdf](http://www.uzis.cz/system/files/NZIS_REPORT_c_R01_09_16_NOR_0.pdf).
2. **ŠLAMPA, Pavel, Jiří PETERA et al.** *Radiační onkologie*. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
3. **ČIHÁK, Radomír.** *Anatomie 2.*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2002. 488 s. ISBN 978-80-247-0143-1.
4. **FÖLDI Michael, Ethel FÖLDI a kolektiv.** *Lymfologie*. Praha : Grada, 2014. ISBN: 978-80-247-9247-7.
5. **NOVOTNÝ Jan, Pavel VÍTEK, Zdeněk KLEIBL.** *Onkologie v klinické praxi: Standartní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha : Mladá fronta, 2. vydání 2016. ISBN 978-80-204-3944-4.
6. **KRÁL, Milan, Vlasta VYHNÁLKOVÁ a Vladimír ŠTUDENT.** Genetické riziko karcinomu prostaty. *Czechurol*. [Online] 18. 5 2010. [Citace: 15. 1 2014.] <http://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2010/03/03.pdf>.
7. **ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK.** *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha : Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
8. **KRÁL, Milan.** Karcinom prostaty. *Česká urologická společnost ČLS JEP*. [Online] 20. 11 2012. [Citace: 5. 12 2016.] <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>.
9. **FERDA, Jiří, Hynek MÍRKA, Jan BAXA a Alexander MALÁN.** *Základy zobrazovacích metod*. Praha : Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-164-3.
10. **MIKULAJOVÁ, Petra.** *Návrat kontinence po radikální prostatektomii*. Pardubice, 2011 : Diplomová práce. Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Vedoucí práce MUDr. Miloš Broďák PhD..

11. **MORÁVEK jr., Petr, Petr MORÁVEK sen.** Která vyšetření vedou k diagnóze karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2015. [Citace: 9. 1 2017.] <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2015/05/06.pdf>.
12. **EAU.** Lokalizovaný karcinom prostaty. *EAU Informace pro pacienty*. [Online] 1 2015. [Citace: 9. 1 2017.] [http://patients.uroweb.org/wp-content/uploads/rakovina-prostaty\\_localised\\_CZ.pdf](http://patients.uroweb.org/wp-content/uploads/rakovina-prostaty_localised_CZ.pdf).
13. **BROŽÁK, Miloš.** Lokálně pokročilý karcinom prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2008. [Citace: 9. 1 2017.] <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2008/04/02.pdf>.
14. **NCCN.** National Comprehensive Cancer Network INC. *Guidelines Version 1.2015 Prostate Cancer*. [Online] 2014. [Citace: 23. 1 2017.] <https://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/files/assets/common/downloads/files/prostate.pdf>.
15. **Muži proti rakovině.** Aktivní sledování. *www.muziprotirakovine.cz*. [Online] 2015. [Citace: 25. 1 2017.] <http://www.muziprotirakovine.cz/AKTIVNI%20SLEDOVANI%20A5%20BROZ.pdf>.
16. **GREPL, Michal.** Radikální prostatektomie. *Onkologiecs*. [Online] 2010. [Citace: 27. 1 2017.] str 72-74. <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/04.pdf>.
17. **JANSA, Jan, Jiří PETERA.** Hormonální léčba karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2009. [Citace: 1. 27 2017.] str. 336-338. <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/06/05.pdf>.
18. **DVOŘÁK, Jan.** Radioterapie karcinomu prostaty. *Onkologiecs*. [Online] 2014. [Citace: 17. 1 2017.] <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/01/05.pdf>.
19. **SOUMAROVÁ, R. a kol.** Možnosti radioterapie karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2012. [Citace: 12. 1. 2017.] <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2012/05/02.pdf>.
20. **SIRÁK, I, L. KAŠAOVÁ, J. PETERA, M. VOŠMIK, Z. ZOUL.** Technika radioterapie s modulovanou intenzitou záření v léčbě gynekologických malignit. *ResearchGate*. [Online] 2010. [Citace: 19. 1 2017.] [https://www.researchgate.net/profile/Igor\\_Sirak/publication/45819437\\_Intensity\\_modulate](https://www.researchgate.net/profile/Igor_Sirak/publication/45819437_Intensity_modulate)

d\_radiation\_therapy\_technique\_in\_the\_treatment\_of\_gynecologic\_malignancies/links/0fcfd502aa7ab5abc3000000.pdf.

21. **ODRÁŽKA, Karel.** Protonová terapie karcinomu prostaty v světle EBM. *Medical Tribune*. [Online] 14. 4 2014. [Citace: 22. 1 2017.] <http://www.tribune.cz/clanek/32665-protonova-terapie-karcinomu-prostaty-v-svetle-ebm>.

22. **KUBEŠ, Jiří.** Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty. *Onkologiecs*. [Online] 2010. [Citace: 20. 1 2017.] [www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf](http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/06.pdf).

23. **ČOUPKOVÁ, Irena, Petr ČOUPEK, Pavel KRUPA, Pavel ŠLAMPA.** Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba. *Urologie pro praxi*. [Online] 2. 9 2011. [Citace: 5. 1 2017.] str. 292 - 294. <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/05/05.pdf>.

24. **ŠEFROVÁ, J., P. ODRÁŽKA, V. JIRKOVSKÝ.** Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Linkos*. [Online] 4. 9 2009. [Citace: 4. 1 2017.] str. 233-241. <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/hledani-clanku/skupina/a/zobrazit/ids/3543/>.

25. **ŠACHLOVÁ, Milana, Martin ONDRÁK.** Gastrointestinální slizniční toxicita po radioterapii karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2011. [Citace: 4. 1 2017.] <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/05/07.pdf>.

26. **MACÍK, Daniel, Michal STANÍK, Jan DOLEŽEL.** Léčba urologických komplikací spojených s ozářením karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*. [Online] 2011. [Citace: 7. 2 2017.] str. 295-297. <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/05/06.pdf>.

27. **POVÝŠIL, Ctibor a Ivo Šteiner.** *Speciální patologie 2., . dopl. a preprac. vyd.* Praha : Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-494-2.

28. **BELEJ, Kamil.** Prostatitický syndrom - bakteriální záněty. *Urologie pro praxi*. [Online] 3 2007. [Citace: 29. 10 2016.] <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2007/03/03.pdf>.

29. **HES, Ondřej, Michal MICHAL, Petr MUKENŠNÁBL a další.** *Nádory prostaty*. [Online] 2002-2012. [Citace: 5. 1 2017.] <http://www.prostata.nadory.cz>.

30. **MACEK, Petr, Petr HERLE a Tomáš HANUŠ.** *Urologie pro všeobecné praktické lékaře.* Praha : Raabe, 2011. ISBN 978-80-86307-85-5.



## SEZNAM ZKRATEK

3D.....	Třídímenzionální
3D-CRT .....	3 - dimensional conformal radiation therapy
AAH.....	Atypická adenomatózní hyperplazie
ABS.....	American Brachytherapy Society
ASTRO .....	Americká společnost radiační onkologie
AUA.....	American Urological Association
Bcl-2.....	B-cell lymphoma
BEV .....	Beam's eye view
BRCA.....	Breast cancer
BRT.....	Brachyradioterapie
CB-CT.....	Cone Beam Computed Tomography
CMP .....	Cévní mozková příhoda
CT .....	Výpočetní tomografie
DMLC.....	Dynamický vícelamelový kolimátor
DNA.....	Deoxyribonukleová kyselina
DVH.....	Dose volume histogram
EAU .....	European Association of Urology
EORTC .....	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERSCP .....	The European Randomized Screening of prostate Cancer
FC-LENT .....	Fox Chase Modification of late Effects
GG.....	Gleason grade
Gy.....	Grey

HDR.....	High dose rate
IGRT .....	Image guided radiotherapy
IMRT .....	Intensity modulated radiotherapy
LDR .....	Low dose rate
LENT-SOMA .....	Late Effects Normal Tissue Scale – Subjective, Objective, Management, Analytic
LH .....	Luteinizační hormon
LHRH.....	Gonadotropin-releasing hormone
MHz .....	Megahertz
MLC.....	Multileaf collimator
NNCN .....	National Comprehensive Cancer Network
OAR .....	Organs at risk
PCLO .....	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial Screening
PET .....	Pozitronová emisní tomografie
PIN.....	Prostatická intraepiteliální neoplazie
PSA .....	Prostatický specifický antigen
RTG .....	Rentgen
RTOG.....	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT .....	Stereotactic body radiation therapy
TNM klasifikace .....	Classification of Malignant Tumours
TRUS .....	Transrektální ultrasonografie
TURP .....	Transuretrální resekce prostaty
VMAT.....	Volumetric modulated arc therapy

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Limity kritických orgánů.....	37
Tabulka 2: Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/FC-LENT .....	40
Tabulka 3: Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC .....	40
Tabulka 4: Hodnocení chronických změn po ozáření podle Vienna Rectoskopy Score.....	41
Tabulka 5: Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG/EORTC .....	45
Tabulka 6: Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/FC-LENT .....	45

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů .....	50
Obrázek 2: Postiradiační proktitida, před ošetření APC .....	53
Obrázek 3: Postiradiační proktitida, po ošetření APC.....	53
Obrázek 4: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů .....	58
Obrázek 5: Plánování radioterapie, zakreslení cílových objemů .....	58
Obrázek 6: CT vyšetření s kontrastní látkou, zobrazení píštěle .....	63
Obrázek 7: Informovaný souhlas.....	78

# SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha A

# PŘÍLOHA A – ANONYMIZOVANÁ MEDICÍNSKÁ DATA

Obrázek 7: Informovaný souhlas



Vážená paní  
Klára Vacíková  
Studentka oboru Radiologický asistent  
Fakulta zdravotnických studií - Katedra záchranářství a technických oborů  
Západočeská univerzita v Plzni

## Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o léčebných / zobrazovacích / radioterapeutických metodách, používaných u pacientů *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň*. Souhlas je vydáván v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „Radioterapie karcinomu prostaty a její toxicita“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
  - Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být zcela anonymizovány.
- **Sběr informací budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka FN Plzeň, kterým je MUDr. Jan Mařan, lékař ORAK.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků FN Plzeň s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráce s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová  
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP  
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň  
tel., 377 103 204, 377 402 207  
e-mail: [chabrovass@fnplzen.cz](mailto:chabrovass@fnplzen.cz)

1. 11. 2016

Zdroj: vlastní