

Doktorský studijní program
Lékařská biofyzika

**Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové
distribuce obrazem řízené radioterapie karcinomu
prostaty – porovnání zaměření na kosti vs. zaměření na
implantované markery**

**Utilization of cone beam CT for reconstruction of dose
distribution delivered in image-guided radiotherapy of
prostate carcinoma – bony landmark setup compared to
fiducial markers setup**

Ing. Petr Paluska

Školitel: doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.

Hradec Králové, 2017

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem tuto doktorskou dizertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové, 2017

podpis autora

Obsah

Použité zkratky	4
Epidemiologie, diagnostika a možnosti léčby lokalizovaného karcinomu prostaty	6
Metody radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty	8
Brachyterapie	9
Zevní radioterapie	11
Definice cílových objemů a kritických orgánů v radioterapii	17
Obrazem řízená radioterapie (IGRT) lokalizovaného karcinomu prostaty	19
Technologie IGRT	20
Změny anatomie při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty	23
Velikost bezpečnostního lemu z CTV na PTV při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty	26
Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty a jejich vztah k dozimetrickým charakteristikám ozařovacího plánu	28
Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty	32
Rekonstrukce dávkové distribuce na CBCT	34
Východiska a cíle dizertační práce	39
Soubor pacientů, metodika hodnocení a statistická analýza	41
Soubor pacientů	41
Parametry plánovacích CT a CBCT	41
Validace výpočtu dávkové distribuce na CBCT	43
Plánování a realizace radioterapie	43
Akvizice a hodnocení CBCT při léčbě	44
Analýza dose-volume histogramů	45
Výsledky	47
Diskuze	50
Závěry	55
Použitá literatura	56
Tabulky	65
Obrázky	69

Použité zkratky

3D CRT	3D Conformal Radiotherapy (trojrozměrná konformní radioterapie)
ART	Adaptive Radiotherapy (adaptivní radioterapie)
BEV	beam's eye view
BL	Bony Landmark – soubor pacientů se zaměřením na kosti
CBCT	Cone Beam CT
CT	Computed Tomography (výpočetní tomografie)
CTV	Clinical Target Volume (klinický cílový objem)
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph (digitálně rekonstruovaný rentgenogram)
DVH	Dose Volume Histogram (dávkově-objemový histogram)
EPID	Electronic Portal Imaging Device (portálový zobrazovací systém)
FM	Fiducial Markers – soubor pacientů se zaměřením na implantované markery
GI	gastrointestinální
GS	Gleasonovo skóre
GTV	Gross Tumor Volume
GU	genitourinární
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image Guided Radiotherapy (obrazem řízená radioterapie)
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku)
kV	kilovoltážní
MLC	Multileaf Collimator (vícelistový kolimátor)
MR	magnetická rezonance
MV	megavoltážní
OAR	Organs at Risk (kritické orgány)
OBI ®	On Board Imaging
PET	Positron Emission Tomography (pozitronová emisní tomografie)
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	Planning Target Volume (plánovací cílový objem)

RAPE	radikální prostatektomie
RT	radioterapie
RTG	rentgen(-ový)
SIB	simultánní integrovaný boost
TRUS	transrektální ultrasonografie
UZ	ultrazvuk
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (objemově modulovaná radioterapie)

Epidemiologie, diagnostika a možnosti léčby lokalizovaného karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je nejčastějším solidním nádorem u mužů v Evropě a třetí nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění (za bronchogenním a kolorektálním karcinomem). V roce 2014 byla v České republice incidence karcinomu prostaty 127,4 a mortalita 32,8 přepočteno na 100 tisíc mužů. V posledních letech lze pozorovat, že incidence již nenarůstá, přičemž svého maxima dosáhla v roce 2011. Mortalita zůstává dlouhodobě relativně stabilní (Obrázek 1). Stejně tak index mortalita/incidence se v posledních letech ustálil na hodnotě 0,26.

Významným úspěchem v diagnostice karcinomu prostaty, zejména díky skríninku pomocí PSA, je posun směrem k nižším klinickým stadiím (Obrázek 2) a nižšímu věku pacienta v době diagnózy. Obecně incidence stoupá s věkem s maximem v 7. a 8. dekádě. Zavedení vyšetření PSA v první polovině devadesátých let významně zvýšilo incidenci karcinomu prostaty a zároveň posunulo klinické stadium onemocnění v době diagnózy směrem k lokalizovanému karcinomu, který je nyní nejčastěji diagnostikovaným stadiem (Balík et al. 2011).

Diagnóza karcinomu prostaty musí být potvrzena histologickým nálezem karcinomu. Primárně k diagnostice slouží invazivní metoda cíleného odběru histologických vzorků prostaty pomocí transrektální sonografie (TRUS-B), nežádka jde o náhodný nález v histologickém preparátu po transvezikální či transuretrální prostatektomii. Po potvrzení histologické diagnózy je pro určení dalšího postupu nezbytné stanovení klinického stadia onemocnění (staging) pomocí TNM klasifikace a rizikovosti stanovením histologického stupně malignity (grading). Histopatologický stupeň malignity u karcinomu prostaty určuje takzvané Gleasonovo skóre (GS). Stojí na pětistupňovém hodnocení architektonického uspořádání buněk karcinomu prostaty – skóre je výsledkem součtu dvou nejčastěji se vyskytujících typů tkáňové architektury. Před určením definitivní varianty léčby je třeba zvážit celkový stav pacienta (Karnofského skóre, WHO klasifikace) a odhadnout předpokládanou dobu přežití.

Dle posledních doporučení existují tyto varianty léčby lokalizovaného karcinomu prostaty: odložená léčba, radikální prostatektomie (RAPE), hormonální léčba a radioterapie (Heidenreich et al. 2008). O technikách radioterapie bude pojednáno v samostatné kapitole.

Odložená léčba („deffered therapy“) může mít podobu aktivního sledování („active surveillance“) a pozorného vyčkávání („watchfull waiting“). Aktivní sledování předpokládá diagnózu tzv. latentního či indolentního karcinomu zjištěného v rámci skríninku, který pacienta s vysokou pravděpodobností neohrožuje na životě či kvalitě života. Nicméně neexistuje diagnostická metoda spolehlivě odlišující latentní a klinicky signifikantní karcinom prostaty. Aktivní sledování jistě není vhodné pro vysoce rizikový lokalizovaný karcinom prostaty. Předpokladem pozorného vyčkávání je jednak pomalý růst karcinomu prostaty a jednak vysoké riziko závažných nežádoucích účinků případné léčby. Proto je tento způsob léčby indikován u pacientů s omezenou předpokládanou dobou přežívání (starší muži s méně agresivními tumory). Léčba se zahajuje při lokální nebo systémové progresi onemocnění, zhoršující kvalitu života pacienta.

Radikální prostatektomie je operační zákrok, při kterém se odstraňuje prostata se semennými vajíčky a provádí se uretrovezikální anastomóza. Součástí výkonu může být pánevní lymfadenektomie, zejména pak v případě vyššího rizika postižení lymfatických uzlin. Indikací k provedení radikální prostatektomie je lokálně omezený (cT1-2) karcinom prostaty jakéhokoli GS u pacienta s předpokládaným přežitím vyšším než deset let. Výkon se provádí v celkové nebo kombinované anestezii. Cílem je dlouhodobá onkologická remise s minimem nežádoucích účinků. Mezi hlavní nežádoucí účinky radikální prostatektomie patří inkontinence moče, erektilní dysfunkce a striktura uretry v místě anastomózy.

Hormonální léčba není na rozdíl od operačního zákroku či radioterapie léčbou kurativní, tj. neovlivní celkové přežívání pacientů. Slouží k oddálení progresu karcinomu prostaty či léčbě bolesti a dalších příznaků metastatického postižení skeletu. Neoadjuvantní hormonální léčba před radikální prostatektomií nevede ke zlepšení přežívání, nicméně snižuje počet pozitivních chirurgických okrajů, velikost primárního ložiska, riziko metastazování do pánevních lymfatických uzlin a riziko recidivy onemocnění.

Metody radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty

Radioterapii lze obecně aplikovat metodou brachyterapie, tj. ozařováním tzv. „na krátkou vzdálenost“, nebo zevním ozařováním. Zevní radioterapie, intersticiální brachyterapie i radikální prostatektomie poskytují srovnatelné výsledky léčby (Zietman 1998, Brachman 2000). Neexistuje však žádná prospektivní randomizovaná studie. Retrospektivní data bývají zkreslena z důvodu odlišného stagingu a rozdílů ve stanovení Gleason skóre z biopsie nebo z definitivního histopatologického preparátu po RAPE (Soumarová a Homola 2006). Další příčinou je i rychlý technický pokrok v oboru radioterapie a také nutnost dlouhého sledování pacientů po terapii (Kupelian 2002).

Výsledky léčby zářením u lokalizovaného karcinomu prostaty jsou závislé na velikosti aplikované dávky. Byl prokázán vliv dávkové eskalace na biochemickou kontrolu onemocnění, na lokální kontrolu a na celkové přežití (Zelevsky et al. 1998, Hanks et al. 2002, Pollack et al. 2002, Zietman et al. 2005, Peeters et al. 2006b, Al-mamgani et al. 2008, Kuban et al. 2008, Zelevsky et al. 2008b, Dearnaley et al. 2014, Kalbasi et al. 2015). Dávka potřebná pro zajištění kontroly onemocnění by měla přesahovat 70 Gy. Schopnost konvenční radioterapie tuto dávku dodat je však limitována tolerancí zdravých tkání. Překročení dávky 70 Gy je spojeno s vysokým rizikem rozvoje závažné chronické gastrointestinální (GI) i genitourinární (GU) toxicity (Smit et al. 1990, Lawton et al. 1991).

K eskalaci dávky v cílovém objemu se proto musí používat nové techniky zevní radioterapie (např. konformní radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou nebo radioterapie využívající korpuskulární záření), či kombinace zevní radioterapie s brachyterapií nebo pouze samostatná brachyterapie. Navýšení aplikovaných dávek by dále mělo být umožněno zavedením obrazem řízené radioterapie.

Brachyterapie

Využití brachyterapie při léčbě karcinomu prostaty popsali již více než před sto lety Pasteau a Degrais (1914). Tehdy zavedli rádium pomocí dlouhého drátu do stříbrné trubice zavedené do uretry. Později bylo možné pomocí cystoskopu zavést rádium do močového měchýře. Rádiové tuby se zaváděly také do rekta, případně se rádiové jehly zaváděly do prostaty přes perineum. Vzhledem k vedlejším účinkům, častým podrážděním a ulceracím rekta a močového měchýře, byla hledány radionuklidy, které by byly schopné působit více lokálně.

Slibným se zdálo být využití radioaktivního zlata ^{198}Au ve formě koloidního roztoku, zejména díky krátkému poločasu rozpadu 2,7 dne a kromě gama záření i emisi beta záření s relativně krátkým dosahem 3 mm. Rozložení roztoku ve tkáních, částečně i v lymfatických, mohlo léčit i mikroskopické metastázy. ^{198}Au umožňovalo rychlou léčbu s relativně vysokým dávkovým příkonem (Flocks et al. 1952). Následně se, vzhledem k technickým potížím s koloidními roztoky, zájem přesunul spíše k použití zrn obsahujících ^{198}Au . Tyto mohly být použity k léčbě buď samostatně nebo v kombinaci se zevním ozářením. Výsledky permanentních implantací ^{198}Au byly srovnatelné se samostatným zevním ozářením (Flocks et al. 1952, Crusinberry et al. 1987, Lannon et al. 1993). Problematika radiační ochrany personálu spojená s vysokými energiemi ^{198}Au , spolu s příchodem vysokoenergetických ozařovačů pro zevní radioterapii v šedesátých letech minulého století, však odsunuly brachyterapii na druhou kolej.

Opětovné oživení zájmu o permanentní brachyterapii karcinomu prostaty přineslo zavedení nízkoenergetického radionuklidu ^{125}I ve formě radioaktivních zrn. ^{125}I má poločas rozpadu 60 dní a energie emitovaných fotonů je pouze 28 keV, což do značné míry eliminuje ozáření aplikujícího personálu. O popularizaci zrn ^{125}I pro léčbu karcinomu prostaty se nejvíce zasloužili Whitmore a Hilaris (1972). Další posun v brachyterapii karcinomu prostaty vyvolalo v osmdesátých letech minulého století využití izotopů s krátkým poločasem rozpadu, např. ^{103}Pd , jakož i zavedení nových zobrazovacích technologií, zejména transrektálního ultrazvuku (TRUS) či rentgenové skioskopie, které umožnily přesné transperineální zavedení radioaktivních zrn do prostaty (Nag 1997). Pro postimplantační dozimetrii se dnes s výhodou využívají moderní zobrazovací technologie jako CT či MR (Dubois et al. 1997, Bice et al. 1998, Prete et al. 1998).

Vývoj brachyterapeutické techniky afterloadingu s využitím radioaktivního ^{192}Ir s vysokým dávkovým příkonem (HDR) snížil riziko ozáření aplikujícího personálu prakticky na nulu. Oproti technikám s nízkým dávkovým příkonem má HDR technika výhodu kratších ozařovacích časů a celkově nižších nákladů na léčbu. Technika afterloadingu skýtá rovněž potenciál pro optimalizaci dávkové distribuce (Nag 1997). Nejčastěji bývá dočasná HDR brachyterapie kombinována se zevní radioterapií. Zevní radioterapie při použití konformních technik má ve srovnání s brachyterapií výhodu větší homogenity aplikované dávky jak v cílovém objemu, tak i v oblasti předpokládaného mikroskopického šíření v okolí prostaty. Méně výhodná je však vzhledem k vnitřním pohybům orgánů a nepřesnostem v nastavení pacienta při ozařování, neboť se musí používat větší bezpečnostní lem, s čímž souvisí i větší ozáření stěny rekta a močového měchýře. Právě ozáření těchto dvou orgánů je příčinou nejen akutních, ale i pozdních nežádoucích účinků radioterapie. Brachyterapie ve srovnání se zevní radioterapií umožňuje v důsledku prudkého poklesu dávky do okolí další dávkovou eskalaci za současného většího šetření okolních zdravých tkání. Rychlý pokles dávky do bezprostředního okolí cílového objemu však může vést i k podzáření oblastí mikroskopického šíření nádoru. Právě kombinace brachyterapie se zevní radioterapií zajišťuje větší bezpečnostní okraje, vyšší homogenitu dávky i lepší konformitu (Soumarová a Homola 2006).

Dočasná i permanentní implantace mohou být prováděny rovněž samostatně, tedy bez kombinace se zevní radioterapií. Grills (2004) při porovnání obou metod publikoval srovnatelné výsledky, u permanentní implantace však toxicita i finanční náklady byly vyšší.

Zevní radioterapie

Zevní radioterapie karcinomu prostaty byla ve 20. a 30. letech minulého století především metodou paliativní. Příčinou byla špatná penetrace záření o nízké energii u tehdy dostupných ortovoltážních terapeutických rentgenových přístrojů a absence přesných dozimetrických metod. Objev hormonální závislosti adenokarcinomu prostaty (Huggins a Hodges, 1941) znamenal ve 40. letech odklon od radioterapie ve prospěch hormonálních manipulací. Zájem o radioterapii začal opět narůstat v letech padesátých, kdy se ukázalo, že hormonální léčba má svá omezení. Významný podíl na tom měl i technický pokrok spočívající v zavádění megavoltážních přístrojů (nejdříve kobaltových ozařovačů a později i lineárních urychlovačů) do klinické praxe. V 60. letech 20. století se v radioterapii karcinomu prostaty hojně uplatňovala pohybová terapie. Úplnou rotační technikou (360°) nebo dvojitým kyvem (120°) se ozařovala prostata a periprostatická oblast. V 70. letech se cílový objem postupně rozšířil o spádovou lymfatickou oblast – uzliny obturatorní, zevní ilické a hypogastrické (Odrážka 2002). Od 70. let 20. století byl vývoj zevní radioterapie ovlivněn především zavedením výpočetní tomografie (CT) do klinické praxe, a to nejenom pro účely diagnostické, ale z pohledu radioterapie zejména pro účely přesného výpočtu dávkové distribuce při plánování ozařování.

Konvenční radioterapie obvykle sestávala ze čtyř koplanárních polí (úhly ozařovací hlavice 0° , 90° , 180° a 270° – tzv. „box technika“ – Obrázek 3). Za optimální zdroj záření byl považován lineární urychlovač o energii fotonů 6–18 MV. Při zahrnutí pánevních uzlin do cílového objemu se přibližná velikost polí v izocentru pohybovala okolo 17x17 cm pro AP a PA pole, respektive 13x17 cm pro bočná pole. Aplikovaná dávka na oblast pánve se pohybovala v rozmezí 45–50 Gy ve 25 ozařovacích frakcích (dávka na frakci 1,8–2,0 Gy), následovalo zmenšení polí a boost na prostatu do konečné dávky 65–70 Gy. Při omezení cílového objemu primárně na prostatu a semenné vajíčky se velikost polí v izocentru pohybovala v závislosti na stadiu v rozmezí od 10x10 cm do 14x14 cm pro AP a PA pole, respektive od 9x10 cm do 12x14 cm pro bočná pole. Celková dávka na oblast prostaty a semenných vajíčků se pohybovala v rozmezí 65–70 Gy (dávka na frakci 1,8–2,0 Gy).

Výpočet ozařovacího plánu probíhal s využitím 2D nebo, v lepším případě, 3D plánovacího systému. Lokalizace a simulace ozařovacího plánu se prováděla na konvenčním rentgenovém simulátoru, kde byly zakresleny značky na kůži pacienta,

kteře byly následně používány pro každodenní uložení a nastavení pacienta do izocentra lineárního urychlovače. Zaměření na simulátoru probíhalo vzhledem ke kostem, neboť poloha samotné prostaty není na rentgenovém simulátoru patrná. Při nastavování pacienta na lineárním urychlovači byl personál odkázán pouze na značky zakreslené na kůži, žádnými dalšími zobrazovacími systémy pracoviště lineárního urychlovače zpravidla vybaveno nebylo.

Konvenční radioterapie karcinomu prostaty je poměrně dobře tolerována. Akutní gastrointestinální (GI) a/nebo genitourinářní (GU) toxicita 1. a 2. stupně se vyskytuje přibližně u poloviny pacientů. Obtíže se obvykle začínají objevovat během 3. týdne léčby a po jejím ukončení u většiny pacientů v průběhu dnů až týdnů odeznívají. Incidence závažné akutní GI a GU toxicity (stupeň 3 a 4) provázející konvenční radioterapii se pohybuje v rozmezí 0–10 % (Odrážka 2002).

Výskyt pozdních komplikací, které se obvykle objevují za 6 a více měsíců po léčbě, je v porovnání s incidencí akutních symptomů výrazně menší. Lawton et al. (1991) publikoval analýzu chronické toxicity u 1020 pacientů při minimální době sledování 7 let. Incidence závažných GI komplikací 3. a vyššího stupně byla 3,3 %. Závažná GU toxicita 3. a vyššího stupně byla zaznamenána u 7,7 % pacientů. Zároveň bylo prokázáno významně vyšší riziko rozvoje závažné GU toxicity při dávce vyšší než 70 Gy.

Obdobný nárůst rizika pozdních komplikací se stoupající dávkou záření popsal Smit et al. (1990). Pozoroval 22% výskyt středně těžké a těžké proktitidy při dávce do 70 Gy, 20 % při dávce 70–75 Gy a 60 % v případě dávky vyšší než 75 Gy. Hanks et al. (1985) pozoroval 3,5 % vážných komplikací při dávce nižší než 70 Gy a 7 % při dávce vyšší než 70 Gy.

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D–CRT) je obecně každá ozařovací technika, při které hranice ozařovaného objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Ve srovnání s konvenční radioterapií nabízí 3D–CRT možnost lepšího šetření zdravých tkání a vytváří tak prostor pro eskalaci dávky záření.

Rozvoj konformní radioterapie v užším slova smyslu byl podmíněn zavedením výpočetní tomografie (CT) do klinické praxe v 70. letech 20. století. Zobrazení pomocí CT poskytuje trojrozměrný model anatomie organismu a umožňuje přesnou identifikaci cílového objemu a rizikových struktur. McShan et al. (1979) popsal novou metodu zobrazení, která umožňuje pohled z perspektivy svazku záření, tzv. beam's eye view – BEV. V 80. letech 20. století začaly vznikat 3D plánovací systémy s kvalitním barevným

BEV zobrazením a s možností generování rentgenogramů na základě digitální rekonstrukce CT obrazu (tzv. „digitally reconstructed radiograph“ – DRR). Jako první začali v roce 1987 používat konformní radioterapii u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty lékaři na Michiganské univerzitě (Sandler 1996). Do širší klinické praxe se konformní radioterapie dostala zejména v 90. letech 20. století.

Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty představuje celý řetězec vzájemně navazujících procedur (imobilizace, pre-simulace, akvizice CT řezů, konturování cílových struktur, tvarování polí pomocí zobrazení BEV, 3D plánování, hodnocení dávkově–objemových histogramů, optimalizace ozařovacího plánu, generování DRR, simulace ozařovacího plánu, verifikace ozařovacího plánu, průběžné ověřování polohy pacienta na lineárním urychlovači, in–vivo dozimetrie). Plánovací CT se provádí u pacienta v poloze, v jaké bude ozařován, včetně imobilizačních pomůcek. Při radioterapii prostaty se obvykle používá imobilizace dolních končetin, která omezuje pohyby pánve.

Po přenesení CT řezů do plánovacího systému je provedena objemová rekonstrukce a konturování cílového objemu a rizikových orgánů. Podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 50, 1993, ICRU Report 62, 1999) definujeme v radiační onkologii tři základní cílové objemy, které berou v úvahu mikroskopické šíření nádoru, pohyb orgánů a nepřesnost nastavení: GTV (gross tumor volume) – objem nádoru, zobrazitelný makroskopický nádor, CTV (clinical target volume) – klinický cílový objem, rozšíření GTV o oblast subklinického mikroskopického šíření nádoru, PTV (planning target volume) – rozšíření CTV zahrnující nepřesnost způsobenou fyziologickými pohyby orgánů a nastavením pacienta při ozařování, jakož i geometrické nepřesnosti zobrazovací a ozařovací techniky – blíže viz. kapitola „Definice cílových objemů a kritických orgánů v radioterapii“.

Prostata se obvykle ozařuje technikou 3–6 koplanárních polí s klínovými filtry (Obrázek 4). Tvar jednotlivých svazků je upraven tak, aby kopíroval hranice PTV v příslušné BEV projekci (Obrázek 5). Tvarování ozařovacího svazku se provádí vícelistovým kolimátorem (MLC – multileaf collimator). Ten sestává z desítek párových wolframových lamel, jejichž pohyb je ovládán motoricky. Výpočet dávkové distribuce probíhá v 3D plánovacím systému. Algoritmy pro výpočet zohledňují proměnlivé zeslabení svazku záření v závislosti na denzitě tkání. Informaci o denzitě tkání poskytuje plánovací CT. Za tímto účelem musí být v plánovacím systému zavedena CT–kalibrační křivka, popisující vztah Hounsfieldových jednotek (HU) a relativní elektronové denzity zobrazených tkání (Obrázek 6).

Výslednou dávkovou distribuci lze hodnotit v CT řezech a zároveň pomocí dávkově–objemových histogramů (DVH – dose volume histogram, Obrázek 7). Na DVH lze odečíst, jak velká část (v % nebo absolutně v cm³) cílového objemu nebo rizikových orgánů obdrží danou (a vyšší) dávku záření. Studie zabývající se analýzou objemových histogramů prokázaly nižší expozici rizikových orgánů při konformní technice v porovnání s konvenční technikou (Odrážka 2002).

Lokalizace a simulace 3D–CRT ozařovacího plánu se v 90. letech 20. století prováděla obdobně jako u konvenční radioterapie, opět na konvenčním rentgenovém simulátoru, kde byly zakresleny značky na kůži pacienta, pro každodenní uložení a nastavení pacienta do izocentra lineárního urychlovače. Zaměření na simulátoru probíhalo vzhledem ke kostem. Koncem století již bývaly lineární urychlovače často vybavené tzv. portálovým zobrazovacím systémem (EPID – electronic portal imaging device, Obrázek 8), který umožňoval snímkování pacienta megavoltážním svazkem lineárního urychlovače, přímo v ozařovací poloze po uložení pacienta na ozařovací stůl a jeho nastavení do izocentra pomocí laserového zaměřovacího systému a značek zakreslených na kůži. Portálové snímkování pracuje s plošným křemíkovým detektorem fixovaným na rameni urychlovače, v poloze proti ozařovací hlavici. Po nastavení pacienta se zhotoví dva na sebe kolmé snímky, například v předozadní a boční projekci, aby bylo možné provést rekonstrukci pozice v prostoru. Portálové snímky se pak porovnávají s referenčními digitálně rekonstruovanými rentgenogramy (DRR), generovanými v plánovacím systému z CT řezů. Kvalita zobrazení EPID je však v porovnání se současnými možnostmi kilovoltážního zobrazování mnohem horší, neumožňuje zobrazení měkkých tkání a dostačuje pouze ke zobrazení kostních struktur, případně implantovaných kontrastních markerů.

S využitím portálového zobrazovacího systému již můžeme hovořit o příchodu éry obrazem řízené radioterapie (IGRT) – viz níže kapitola „Obrazem řízená radioterapie (IGRT) lokalizovaného karcinomu prostaty“. Uveďme již nyní, že smysl IGRT spočívá v přesnějším zacílení ozařovacích svazků. Systematické zavedení IGRT by tedy mělo vést ke zmenšení tzv. bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV, tedy i ke zmenšení ozařovaného objemu, a v důsledku i ke snížení ozáření rizikových orgánů.

V počátcích sloužily portálové snímky pro tzv. „offline“ korekční strategie, které těžší z poznatku, že velikost bezpečnostního lemu je ovlivněna hlavně systematickými chybami v zacílení ozařovacích svazků, zatímco náhodné chyby se v bezpečnostním lemu odráží mnohem méně (van Herk 2007). „Offline“ korekční strategie spočívají

ve statistickém hodnocení portálových snímků z několika ozařovacích frakcí a následném („offline“) vyhodnocení a korekci systematické chyby, bez korekce náhodných denních odchylek. Takové strategie mohou pomoci efektivně snížit bezpečnostní lemy s minimem vynaložené práce (Bijhold 1992, Bel 1996).

Technologický pokrok, jak v oblasti počítačové, tak v oblasti ozařovací techniky, otevřel v posledním desetiletí dvacátého století cestu **radioterapii s modulovanou intenzitou** (IMRT – intensity modulated radiation therapy). Ve své podstatě jde o pokročilou formu konformní radioterapie, která na rozdíl od 3D–CRT využívá nejenom tvarování svazku záření do tvaru cílového objemu v příslušné BEV projekci, ale navíc zde dochází k modulaci intenzity (fluence) záření napříč svazkem. Současné IMRT systémy využívají k modulaci intenzity svazku nejčastěji vícelistového kolimátoru. Dynamický vícelistový kolimátor (DMLC) funguje tak, že během ozařování se napříč svazkem pohybuje několik desítek párů lamel – technika „sliding window“. Probíhá-li dynamická modulace ozařovacího svazku současně s rotačním pohybem ozařovací hlavy, mluvíme o tzv. **objemově modulované radioterapii** (VMAT – volumetric modulated arc therapy).

Metoda IMRT je spojena s novým způsobem plánování radioterapie, tzv. inverzním plánováním, které v roce 1988 navrhl Brahme (Brahme 1988). Při optimalizaci ozařovacího plánu zadáváme požadavky na rozložení dávky v cílovém objemu a rizikových orgánech, a to ve formě minimálních či maximálních dávek nebo také dávek v určitém procentu objemu. Každému z požadavků lze přiřadit číselný faktor důležitosti (váhový faktor). Optimalizační algoritmus pak iteračním procesem minimalizuje hodnotu tzv. optimalizační váhové funkce. Posouzení ozařovacího plánu se provádí hodnocením dávkové distribuce na CT řezech a pomocí DVH, podobně jako u 3D–CRT.

Výhoda IMRT oproti 3D–CRT je patrná především u nádorových objemů konkávního tvaru, kdy je rizikový zdravý orgán uložen v konkavitě cílového objemu. Právě prostata představuje orgán, jehož tvar bývá dorzálně konkávní (sulkus, semenné vajíčky) a do prostoru této konkavity zasahuje rektum. IMRT dokáže nabídnout takovou dávkovou distribuci, kdy oblast vysoké dávky doslova kopíruje tvar cílového objemu včetně konkavit a šetří tak rektum (Odrážka et al. 2010) – viz. Obrázek 9.

Jako první referoval o použití IMRT u karcinomu prostaty Ling et al. (1996). Dozimetrické studie Linga et al. (1996) a De Meerleera et al. (2000) ukázaly, že radioterapie s modulovanou intenzitou je schopna vytvořit konformnější dávkové distribuce než 3D–CRT. Nabízela se tedy hypotéza, že vyšší konformita dávkové

distribuce IMRT umožní další eskalaci dávek na prostatu, nižší ozáření rekta a močového měchýře, což povede k lepší kontrole nádoru při současném snížení toxicity léčby (Cahlon et al. 2008). Tuto hypotézu potvrdil již Zelefsky et al. (2000) v klinické studii popisující snížení toxicity léčby při využití IMRT v porovnání s 3D-CRT. Možnost aplikovat dávky převyšující 81 Gy prostřednictvím IMRT ukázal Zelefsky et al. (2002) na souboru 772 pacientů.

Od té doby popsala vynikající klinické výsledky IMRT řada institucí. Lepší kontrolu nádoru při použití vyšších dávek záření při radioterapii prostaty prokázala řada nerandomizovaných i randomizovaných studií. Postupně bylo zjištěno, že dávky převyšující 74 Gy vedou k lepší biochemické a lokální kontrole než konvenčně aplikované dávky do 70 Gy. Další výzkum v této oblasti nasvědčuje tomu, že pro dosažení optimální kontroly nádoru bude třeba aplikovat dávky převyšující 80 Gy. IMRT umožnila navýšit dávky až na ultra-vysokou úroveň převyšující 85 Gy bez významného zhoršení poškození zdravých orgánů. Případné další snížení toxicity léčby slibuje využití nových metod obrazem řízené radioterapie (IGRT). Zda taková dávková eskalace povede ke znatelnému zlepšení kontroly nádoru, musí být testováno v klinických studiích (Cahlon et al. 2008).

Možnost modulace fluence napříč ozařovacím svazkem otevřela cestu efektivnímu tvarování dávkové distribuce a dodání různých dávek do několika odlišných cílových objemů – tzv. simultánní integrovaný boost (SIB). Při využití SIB-IMRT se tak můžeme vyhnout postupnému zmenšování cílového objemu (sekvenční boost), které je standardem u mnoha technik konvenční radioterapie. Při použití SIB je ve srovnání s technikami postupného zmenšování polí popsána vyšší konformita dávkové distribuce a snížení celkové integrální dávky (Dogan et al. 2003). Výhodou SIB může být i zkrácení celkové doby ozařování.

Pro pochopení principu obrazem řízené radioterapie (IGRT) je nutné nejdříve se seznámit s koncepcí definice cílových objemů a kritických orgánů.

Definice cílových objemů a kritických orgánů v radioterapii

Podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU Report 50, 1993, ICRU Report 62, 1999) definujeme v radiační onkologii následující cílové objemy, které berou v úvahu mikroskopické šíření nádoru, pohyb orgánů a nepřesnost nastavení (Obrázek 10):

GTV (Gross Tumor Volume) – objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami, nebo klinickým vyšetřením (palpačně). Obecně zahrnuje primární nádor, postižené lymfatické uzliny, případně metastázy. GTV se určuje pomocí kombinace: zobrazovací modalita, histologie (patologie), klinické vyšetření. Jeho velikost může záviset na použité diagnostické modalitě (RTG, US, CT, MR, PET), rovněž mezi různými lékaři provádějícími vyšetření může být určitý stupeň variability. Problematickou při určení GTV může být tzv. diagnostická nejistota, tj. např. určení, zda je daná uzlina postižená či nikoli.

CTV (Clinical Target Volume) – klinický cílový objem, obsahující GTV s lemem, který zahrnuje oblast mikroskopického šíření nádoru (lokální mikroskopické šíření, chirurgické okraje, regionální lymfatické uzliny). Tento objem musí být přiměřeně léčen, aby bylo dosaženo cíle terapie.

ITV (Internal Target Volume) – zahrnuje CTV spolu s lemem (IM – Internal Margin), který bere v úvahu změny CTV způsobené fyziologickými pohyby, změnami velikosti, tvaru a polohy CTV (způsobené např. dýcháním, obsahem močového měchýře nebo rekta, polykáním, srdeční činností apod.). ITV byl zaveden v ICRU Report 62, při plánování radioterapie často nebývá explicitně v plánovacím CT zakreslován.

PTV (Planning Target Volume) – plánovací cílový objem – zohledňuje všechny možné geometrické nepřesnosti tak, aby zajistil, že celý objem CTV obdrží předepsanou dávku. Kromě fyziologických změn, které jsou předmětem ITV, by měl postihovat nepřesnosti v nastavení pacienta a zacílení ozařovacích svazků od plánování až po všechny ozařovací frakce (SM – Setup Margin). Tento geometrický koncept je v praxi nejčastěji realizován

přidáním tzv. bezpečnostního lemu okolo CTV. Bezpečnostní lem může být izotropní (např. 1 cm okolo CTV) nebo směrově proměnný.

Velikost bezpečnostního lemu je přímo ovlivněna přesností, s jakou jsme schopni radioterapii aplikovat. Zásadní vliv na velikost lemu má přesnost ozařovací technologie, volba ozařovací techniky, použití fixačních pomůcek, reprodukovatelnost polohy cílového objemu během jednotlivé ozařovací frakce (tzv. *intra-fraction movement*) i v průběhu celé ozařovací série (tzv. *inter-fraction movement*), volba metody obrazem řízené radioterapie. Právě hodnocení velikosti bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV je primárním předmětem této dizertační práce.

OAR (Organs At Risk) – kritické orgány – zdravé tkáně, které mohou při léčbě obdržet dávku, která je významná vzhledem k jejich dávkové toleranci, a jejich radiosenzitivita může významně ovlivnit plánování léčby nebo velikost předepsané dávky.

Při zevní radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty zpravidla při použití standardních zobrazovacích metod nelze GTV definovat. Celá prostata pak představuje CTV, v závislosti na riziku onemocnění se do CTV zahrnují i semenné vajíčky či jejich proximální část. K zakreslení prostaty v plánovacím CT je výhodné používat fúze s obrazy MR, neboť na T2 vážených skenech je její definice přesnější než na CT (především apex, báze a oblast nervově-cévních svazků). Zakreslení PTV se v plánovacím CT provádí automatickým přidáním lemu okolo CTV. Kritickými orgány jsou rektum, močový měchýř, sigma, tenké střevo a hlavice femurů.

Obrazem řízená radioterapie (IGRT) lokalizovaného karcinomu prostaty

Obrazem řízená radioterapie (image-guided radiation therapy – IGRT) je v obecném smyslu jakákoli ozařovací technika využívající ověřování pozice pacienta před a/nebo během ozařování. IGRT v současném pojetí znamená systematickou verifikaci pozice pacienta před a/nebo během každé frakce radioterapie spojenou s korekcí nepřesnosti nastavení (Odrážka et al. 2010). Nedílnou součástí IGRT je využívání různých zobrazovacích modalit již ve fázi přípravy ozařovacího plánu. V případě plánování radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty je takový přístup reprezentován využitím obrazů MR pro zpřesnění zakreslení CTV (viz. výše).

IGRT není sama o sobě novou ozařovací technikou, zvyšuje však přesnost, spolehlivost a bezpečnost léčby. Při zvýšení přesnosti ozařovacích technik můžeme redukovat bezpečnostní lem kolem prostaty, tj. lem mezi klinickým cílovým objemem (CTV) a plánovacím cílovým objemem (PTV). V důsledku redukce bezpečnostního lemu je ozařován menší cílový objem a dochází k lepšímu šetření rektu a močového měchýře. Signifikantní snížení dávek na kritické orgány vytváří potenciál pro případnou eskalaci dávek, tedy i možné zvýšení kontroly nádoru (viz. kapitola Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty).

Technologie IGRT

Historie kontroly polohy pacienta a stanovení nepřesnosti nastavení začíná v osmdesátých letech 20. století, kdy Verhey et al. (1982) testovali různé imobilizační pomůcky, prováděli RTG snímky před a po ozáření a měřili odchylky, které nastaly během ozáření. V devadesátých letech se poprvé objevuje ověřování pozice pacienta pomocí portálových snímků s korekcí nepřesnosti nastavení (De Neve et al. 1992). O principech portálového snímkování již bylo pojednáno výše v části týkající se trojrozměrné konformní radioterapie. V současnosti je k dispozici celá řada dalších metod IGRT. V dalším textu zmíníme alespoň ty, které jsou v klinické praxi při zevní radioterapii karcinomu prostaty využívány nejvíce, jak je popisuje Odrážka et al. (2010).

Zařízení pro **kilovoltážní (kV) zobrazení** tvoří dvě výsuvná protilehlá ramena na gantry urychlovače (Obrázek 11). Jedno rameno nese diagnostickou rentgenku a druhé plošný detektor na bázi amorfního křemíku. Funkce je obdobná jako u portálového zobrazení, avšak kvalita snímků je vyšší a lze ji přirovnat ke snímkům diagnostickým. Po akvizici dvou ortogonálních snímků se aktuální obrazy porovnávají s referenčními digitálně rekonstruovanými rentgenogramy (DRR), generovanými v plánovacím systému z CT řezů. Korekce nepřesnosti nastavení se uskutečňuje automatickým posunem ozařovacího stolu. Vyhodnocení kV snímků je zpravidla prováděno vzhledem ke skeletu, případně mohou být pro nastavení využity implantované kontrastní markery. Cílem této dizertační práce je prokázat, že nastavení na kontrastní markery implantované v prostatě je přesnější a umožní snížení bezpečnostního lemu z CTV na PTV (viz. kapitola Východiska a cíle dizertační práce).

Kilovoltážní CT kuželovitým svazkem, kV cone-beam CT (kV CBCT), využívá pro 3D zobrazení stejné technologie (rentgenka + detektor na gantry urychlovače) jako kilovoltážní zobrazení. Během rotace gantry probíhá sériové snímkování v pravidelných intervalech. Proces akvizice snímků trvá řádově desítky sekund a na závěr je z několika stovek získaných projekcí rekonstruován CT obraz. Jelikož širší kuželovitý svazek produkuje více rozptýleného záření než vějířovitý svazek, je kvalita obrazu CBCT nižší než u diagnostického CT, nicméně dostatečně vysoká pro bezpečnou identifikaci orgánů. Výhodou CBCT oproti 2D kV zobrazení je vizualizace měkkých tkání – prostaty, rekta, močového měchýře.

Nevýhodou oproti planárnímu kV zobrazení může být vyšší přídatná dávka CBCT, spojená s potenciálním zvýšením rizika výskytu sekundárních malignit. Alaei a Spezi (2015) ve svém přehledovém článku publikovali hodnoty dávek na frakci z kV CBCT okolo 4-5 cGy na vnitřní orgány a hodnoty dávek na kůži až do 7cGy. Hodnoty byly získány nejčastěji z měření na fantomech, méně častá jsou in-vivo měření na pacientech či výpočty metodou Monte Carlo. Hodnoty přídatných dávek závisí na typu (výrobci) zobrazovací technologie, typu a velikosti použitého fantomu, resp. pacienta, rozsahu skenu a lokalizaci dozimetru ve fantomu. Obecně lze říci, že zobrazení využívající protokoly pro hlavu a krk produkují nižší přídatné dávky v důsledku nižších expozičních hodnot (mAs) a kratšího úhlu rotace při snímkování, než protokoly určené pro zobrazování trupu s vyššími hodnotami mAs a plnou 360° rotací. Při každodenním snímkování s využitím protokolu generujícího vyšší zobrazovací dávky prezentují autoři hodnoty přídatných dávek v součtu za celý průběh radioterapie ve výši terapeutické dávky jedné ozařovací frakce. Proto doporučují zahrnout přídatné dávky ze zobrazení CBCT zahrnout do optimalizace v procesu plánování. Bohužel žádný z komerčně dostupných plánovacích systémů výpočet dávky od kV zobrazovacích svazků prozatím neumožňuje. Použijeme-li pro hodnocení přídatných dávek veličinu efektivní dávka, pohybují se publikované hodnoty pro oblast trupu v rozsahu 1 – 24 mSv (Alaei a Spezi, 2015). Národní radiologické standardy – radiologická fyzika (2015) uvádějí typickou hodnotu efektivní dávky 2,4 mSv pro kV CBCT sken pánve zobrazovacím systémem OBI verze 1.4 (OBI® – Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), což je hodnota čtyřnásobná v porovnání s hodnotou 0,6 mSv uvedenou pro dva ortogonální kV snímky pánve stejným zobrazovacím systémem.

Inovací, kterou přináší tato dizertační práce, je využití CBCT pro rekonstrukci dodané dávkové distribuce – bude dále diskutováno v kapitolách Rekonstrukce dávkové distribuce na CBCT a Východiska a cíle dizertační práce.

Kromě výše popsaných metod se můžeme méně často setkat i s dalšími formami IGRT karcinomu prostaty – UZ zobrazení, megavoltážní cone-beam CT (MV CBCT), mikročipy s radiofrekvenční komunikací, anebo umístění diagnostického CT přístroje do ozařovny naproti lineárnímu urychlovači (tzv. *CT on rails*). Nejnověji jsou vyvíjeny hybridní přístroje kombinující kobaltový ozařovač, případně lineární urychlovač, s magnetickou rezonancí.

Pro snížení nejistoty spojené s tzv. *intra-fraction movement*, tj. pohybem prostaty během jednotlivé ozařovací frakce, je účelné využívat metody zobrazení polohy cílového

objemu během ozařování – tzv. *tracking*. Tento lze realizovat průběžným kV snímkováním implantovaných kontrastních markerů nebo pomocí UZ zobrazení. Změnu polohy cílového objemu pak lze i při spuštěném ozařovacím svazku respektovat buď posunem celého svazku, resp. celého lineárního urychlovače, v případě technologie Cyberknife, anebo přizpůsobením polohy lamel MLC v případě konvenčních lineárních urychlovačů. Další možností je při zjištění změny polohy cílového objemu ozařování přerušit, ozařovací svazky opět přesně zaměřit, a následně pokračovat v ozařování.

Změny anatomie při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty

Při návrhu vhodné strategie IGRT si musíme položit několik otázek, které již zformuloval van Herk (2007): Jak se mění či pohybuje příslušná lokalita, kterou chceme ozařovat? Jak rychle se pohybuje a v jakém časovém horizontu? Je tato změna či pohyb predikovatelný? Jak a kdy je můžeme měřit? Můžeme je měřit přímo? Budeme-li je měřit nepřímo, prostřednictvím jiných objektů, je toto zastoupení dostatečně spolehlivé? Kdy a jak můžeme změny či pohyby kompenzovat? Jak vyhodnotit efektivitu takové kompenzace?

Pro představu o změnách a pohybech v různých lokalitách lidského těla můžeme citovat přehledový článek van Herkuv (2007): Kupříkladu kůže se pohybuje den ode dne a tyto změny jsou nepředvídatelné. Podobně nepředvídatelné jsou pohyby prostaty, jejíž poloha se mění hodinu od hodiny. Stejně tak nepředvídatelné jsou pohyby peristaltické, ke kterým dochází v časovém horizontu několika sekund. Oproti tomu náplň močového měchýře, měnící se každou minutou, již lze do jisté míry předvídat. Předvídatelné jsou také srdeční stahy či dýchací pohyby, a to v měřítku několika sekund.

Jestliže u plicních nádorů je jejich poloha, měnící se vlivem dýchání, do značné míry předvídatelná, u karcinomu prostaty tomu tak není a musíme proto k plánování radioterapie přistupovat jiným způsobem. V první řadě musíme zajistit, aby plánovací CT dobře reprezentovalo polohu prostaty a náplň rektu a močového měchýře v průběhu celého cyklu radioterapie, který v případě normofracionace a celkových dávek okolo 80 Gy zpravidla trvá cca dva měsíce. Tvoříme-li ozařovací plán na základě jediného plánovacího CT, v případě zvětšeného rektu nebo v případě příliš naplněného močového měchýře je třeba toto plánovací CT opakovat (van Herk, 1995).

Techniky nastavení pacienta při jednotlivých ozařovacích frakcích, vzhledem k izocentru zevních ozařovacích svazků, prošly od počátku století zásadním vývojem. Historicky, v éře konvenční a trojrozměrné konformní radioterapie, byly pro nastavení pacienta používány laserové zaměřovací systémy, reprezentující izocentrum ozařovače, a značky zakreslené na kůži pacienta. Značky na kůži však nemohou být vhodným prostředkem pro zaměření aktuální polohy prostaty a vyžadují použití příliš velkých bezpečnostních lemů, které jsou neslučitelné s ozařováním dávkami převyšujícími 70 Gy, jež jsou dnes v běžné praxi využívány (Kupelian et al. 2008).

Techniky kilovoltážního zobrazení umožnily nastavování pacientů vzhledem ke kostní anatomii, avšak již Balter et al. (1995) popsali pouze slabou korelaci polohy

prostata s kostní anatomii. Schallenkamp et al. (2005) studovali polohu prostaty vzhledem ke kostní anatomii na skupině dvaceti pacientů s implantovanými zlatými kontrastními markery. Zároveň zjišťovali stabilitu polohy kontrastních markerů v prostatě měřením jejich vzájemné vzdálenosti. Při každodenním zobrazování portálovým zobrazovacím systémem zjistili významnou změnu polohy prostaty vzhledem ke kostem mezi jednotlivými ozařovacími frakcemi (tzv. *interfraction movement*, interfrakční pohyb). Pohyb kontrastních markerů ani kostní anatomie během jednotlivých ozařovacích frakcí (tzv. *intrafraction movement*, intrafrakční pohyb) nebyl významný. Standardní odchylka vzdálenosti kontrastních markerů byla v 79 % měření menší než 1 mm a v 96 % měření menší než 1,5 mm. Autoři proto uzavírají, že kostní anatomie by neměla být používána jako prostředek, který by reprezentoval aktuální polohu prostaty. Naopak doporučují pro online lokalizaci prostaty používat kontrastní markery, jejichž poloha je v prostatě stabilní. Využití kontrastních markerů by pak mělo umožnit významné snížení bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV.

Kupelian et al. (2008) tvrdí, že nízký rozptyl při nastavování na kontrastní markery různými osobami (tzv. *interuser variability*), jakož i stabilní poloha markerů v prostatě, z nich činí ideální prostředek pro přesnou lokalizaci prostaty.

Tanyi et al. (2010) studovali vliv interfrakčních a intrafrakčních pohybů prostaty na velikost bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV při různých strategiích IGRT: nastavení na značky zakreslené na kůži, 3D zobrazení s nastavením na kostní struktury, 3D zobrazení s nastavením na implantované kontrastní markery a nastavení s využitím mikročipů s radiofrekvenční komunikací. Uzavírají, že zatímco bezpečnostní lem při nastavení na kostní struktury by se měl pohybovat v řádu 10 mm, při nastavení na kontrastní markery by se mohl bezpečnostní lem snížit až pod 4 mm. Tento lem byl určen s přihlédnutím k pohybům prostaty během ozařovací frakce. Intrafrakční pohyby hrají při nastavení na implantované kontrastní markery zásadní roli, zatímco při nastavení na kostní struktury není jejich význam tak kritický.

Porovnání nastavení na kontrastní markery s nastavením pomocí trojrozměrného zobrazení CBCT publikoval Barney et al. (2011). V závěru své práce dává přednost nastavení na kontrastní markery, neboť je to metoda spolehlivější, reprodukovatelnější a méně časově náročná. Při využití kontrastních markerů se rovněž vyhneme nejistotě spojené se zobrazením měkkých tkání na CBCT. Barneyho závěry podporuje i práce Shi et al. (2011), jejíž autoři dospěli k závěru, že nastavení na CBCT s využitím automatických

korekcí založených na registraci měkkých tkání není dostatečně přesnou metodou v porovnání s manuálním nastavením na kontrastní markery.

Proto je dnes každodenní manuální nastavení na implantované kontrastní markery považováno za jednu z nejspolehlivějších a nejpřesnějších metod obrazem řízené radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty.

Významné změny v poloze prostaty jsou důsledkem několika faktorů. Nejvýznamnější vliv na intrafrakční pohyby prostaty má okamžitá náplň rekta. Plné rektum je vždy spojeno s pohybem ložisek plynu, která jsou příčinou významnějšího pohybu prostaty. Zatímco apex prostaty je při jejím pohybu dobře fixován, můžeme si představit pohyb prostaty jako rotaci kolem fixního apexu. Vlivem roztažení rekta dochází také k deformaci tvaru prostaty (Ghilezan et al. 2005).

Vliv náplně rekta na dávky, kterými bylo rektum výsledně ozářeno, jakož i na pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou, studovali Sripadam et al. (2009) prostřednictvím každodenního zobrazení CBCT. Tato studie odhalila případy nedostatečného pokrytí CTV, vždy však v oblasti baze prostaty. K nedostatečnému pokrytí CTV předepsanou dávkou docházelo zejména u pacientů, kteří měli při plánovacím CT zvýšenou náplň rekta (objem rekta větší než 100 cm³). Velké denní odchylky v dávkách na rektum a močový měchýř popsal Varadhan et al. (2009).

Velikost bezpečnostního lemu z CTV na PTV při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty

Velikost bezpečnostního lemu je ovlivněna přesností, s jakou jsme schopni radioterapii aplikovat. Zásadní vliv na velikost lemu má přesnost ozařovací technologie, volba ozařovací techniky, použití fixačních pomůcek, reprodukovatelnost polohy cílového objemu během jednotlivé ozařovací frakce (tzv. *intra-fraction movement*) i v průběhu celé ozařovací série (tzv. *inter-fraction movement*), volba metody obrazem řízené radioterapie (IGRT) a četnost zobrazování.

V éře před IGRT se velikost bezpečnostního lemu z CTV na PTV standardně pohybovala okolo 10 mm. Zavedení metod IGRT umožnilo snížit bezpečnostní lemy až k hodnotám okolo 3 – 5 mm. Bylo publikováno velké množství studií s cílem kvantifikovat optimální velikost bezpečnostního lemu v závislosti na strategii IGRT (Schallenkamp et al. 2005, Alonso-Arrizabalaga et al. 2007, Beltran et al. 2008, Kupelian et al. 2008, Li et al. 2008, Meijer et al. 2008, Nairz et al. 2008, Liang et al. 2009, Pawlowski et al. 2010, Tanyi et al. 2010, Mutanga et al. 2011, Barney et al. 2011, Kašaová et al. 2014, Oehler et al. 2014, Pearson et al. 2016, a mnoho dalších).

Nemalou měrou přispěl k množství publikovaných dat návrh výpočtu optimální velikosti bezpečnostního lemu Stroomem (Stroom et al. 1999) či van Herkem (van Herk et al. 2000). Oba způsoby výpočtu vycházejí z pravděpodobnostního modelu: velikost bezpečnostního lemu je určována tak, aby určité vysoké procento CTV bylo pokryto určitým vysokým procentem předepsané dávky v daném vysokém procentu případů. Zjednodušeně lze říci, že v obou zmíněných modelech, mají ve výsledku systematické chyby zhruba třikrát větší váhu než chyby náhodné.

Zejména v důsledku rozdílného technického vybavení a upřednostňované strategie IGRT nepanuje ohledně velikosti lemu mezi CTV a PTV přílišná shoda. Značné rozdíly ve velikosti bezpečnostního lemu vznikají v závislosti na tom, zda autoři ve svých analýzách zohledňují tzv. *intra-fraction movement* či nikoli.

Ve vztahu k této disertační práci bych rád zmínil několik závěrů analýzy publikovaných studií. Za nejpřesnější metodu IGRT, a tedy i metodu umožňující použít nejnižší bezpečnostní lem (3 – 8 mm, Meijer et al. 2008), lze považovat nastavení na implantované kontrastní markery. Nastavení pomocí CBCT zobrazením měkkých tkání a nastavení na kontrastní markery s využitím dvou ortogonálních snímků jsou s ohledem

na přesnost metody vzájemně srovnatelné. Při každodenním užití těchto metod, v ideálním případě včetně metody zvané *tracking*, zohledňující polohu prostaty během ozařování, se může velikost bezpečnostního lemu pohybovat okolo hodnoty 5 mm (Alonso-Arrizabalaga et al. 2007, Beltran et al. 2008, Oehler et al. 2014).

Vzhledem ke skutečnosti, že lem mezi CTV a PTV by měl respektovat všechny nejistoty spojené s plánováním a realizací radioterapie, včetně nejistot respektujících variabilitu v zakreslení CTV, nejistot respektujících nepřesnosti vymezení a zacílení ozařovacích svazků, nejistoty spojené s přesností zobrazování apod., nepovažuji za rozumné aplikovat bezpečnostní lemy menší než 5 mm. Zahrneme-li do bezpečnostního lemu i nejistotu spojenou se změnou polohy cílového objemu během ozařovací frakce, můžeme se inspirovat velikostí bezpečnostního lemu 7 mm, hodnotou publikovanou van Herkem (2004). Podobně publikace Kupelian et al. (2008) se kloní k hodnotě okolo 7 mm i při každodenním zobrazování.

Hodnota 7 mm, spolu se zaměřením na implantované kontrastní markery, bude dále v této dizertační práci porovnána s tradiční hodnotou 10 mm, doposud používanou při zaměření na kosti. Jsem přesvědčen, že 7 mm je hodnota dostatečně konzervativní při využití implantovaných kontrastních markerů pro každodenní zaměření ozařovacích svazků. Na druhou stranu přináší poměrně významné (cca 30%) snížení ozařovaného objemu při snížení velikosti bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm.

Nežádoucí účinky radioterapie karcinomu prostaty a jejich vztah k dozimetrickým charakteristikám ozařovacího plánu

Mezi časnými (akutními, tj. projevujícími se během radioterapie nebo krátce po jejím dokončení) nežádoucími účinky radioterapie karcinomu prostaty nejčastěji pozorujeme akutní gastrointestinální toxicitu (enteritida, proktitida s tenesmy, průjmy s event. příměsí krve), „břišní dyskomfort“, urinární toxicitu (akutní cystitida, dysurie, polakysurie) nebo kožní reakce (erytém, epilace). Možnými pozdními (chronickými) nežádoucími účinky jsou chronická proktitida nebo cystitida, striktura uretry, fibróza močového měchýře, poškození sexuálních funkcí. Jako chronické označujeme komplikace vyskytující se za 90 a více dní od ukončení radioterapie, obvykle se vyskytují do 3–4 let po radioterapii.

Nejvýznamnějším faktorem limitujícím eskalaci dávky záření na prostatu je chronická gastrointestinální (GI) toxicita. Její incidence se mění v závislosti na dávce a použité technice ozáření, ale spolupodílejí se i faktory další. Existuje několik stupnic pro hodnocení chronické radiační toxicity. Nejčastěji je používána RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Common Toxicity Criteria, rozdělující toxicitu do pěti nepříliš konkrétně specifikovaných stupňů (Cox et al. 1995). Podrobnější je klasifikace LENT–SOMA (Late Effects Normal Tissue Scale – Subjective, Objective, Management, Analytic), případně její modifikace FC–LENT (Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale) (Pavy et al. 1995). V publikacích uváděná procenta toxicity se podle použité škály hodnocení mohou lišit až o několik jednotek (Šefrová et al. 2009).

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik radiačního poškození rektu je aplikovaná dávka záření, respektive absolutní a relativní objem rektu ozářený určitou dávkou, kde významnější roli hrají dávky vyšší. Tento fakt byl potvrzen v mnoha pracích zabývajících se eskalací dávky a různými technikami ozáření.

Vliv jednotlivé dávky byl potvrzen ve studii RTOG 9406 (Michalski et al. 2005), kde zvýšení denní dávky z 1,8 Gy na 2,0 Gy vedlo k signifikantnímu vzestupu G2 toxicity (21 % při dávce 74 Gy á 2 Gy vs. 11 % při dávce 79,2 Gy á 1,8 Gy) a mírnému, leč statisticky nevýznamnému zvýšení G3 toxicity.

Z hlediska celkové dávky se spolehlivým nástrojem k predikci toxicity ukázal být dávkově–objemový histogram (DVH). V randomizované studii Peeterse et al. (2006a) s eskalací dávky z 68 Gy na 78 Gy byl prokázán významný rozdíl ve výskytu krvácení

z rekta a inkontinence stolice. Největší rozdíly DVH pro rektum mezi oběma rameny jsou v dávkách 65–78 Gy. Jako signifikantní pro výskyt \geq G2 krvácení z rekta vyšly objemy ozářené do 55, 60 a 65 Gy (V55, V60, V65). Závěrem autoři uvádějí, že udržení V65 < 30 % vede k rozumné redukci rizika toxicity.

V práci Storeyho et al. (2000) byl výskyt toxicity 21 % pro dávku 78 Gy vs. 14 % pro dávku 70 Gy. Analýza DVH u pacientů ozářených dávkou 78 Gy ukázala korelaci s objemem rekta ozářeného 70 Gy a vyšší dávkou. Pacienti s \geq 25 % rekta ozářeného dávkou \geq 70 Gy měli riziko komplikací G2 a horších 37 %, kdežto pacienti s objemem ozářeným dávkou \geq 70 Gy menším než 25 % měli riziko komplikací 13 %. Všechny G3 komplikace se objevily u pacientů, kde dávku \geq 70 Gy obdrželo \geq 30 % objemu rekta.

Ve studii Hunaga et al. (2002) se korelace rizika s relativním objemem rekta objevuje pro všechny dávky, absolutní objem rekta hraje roli pouze pro dávky vyšší (70, 75,6 a 78 Gy), riziko komplikací stoupá v závislosti na sledovaných dozimetrických charakteristikách exponenciálně. Autoři pro snížení rizika doporučují dodržovat limity V60 \leq 40 %, V70 \leq 25 %, V75,6 \leq 15 %, V78 \leq 5 %. Pro absolutní objemy pak 75,6 Gy \leq 4 cm³ a 78 Gy \leq 2 cm³. O něco přísnější jsou limity vyplývající z práce Fiorina et al. (2008), který jako nejsilnější prediktory pro krvácení z rekta prokázal V40, V70 a předchozí břišní nebo pánevní chirurgický výkon. V limitu pro V60 a V70 se s Huangem et al. (2002) shodují, pro V75 doporučuje udržet objem rekta ozářeného touto dávkou pod 5 %.

Pro riziko inkontinence vyžadující používání vložek se jako rizikové ukázalo ozáření stěny análního kanálu, kde dávky nad 46 Gy vedou k signifikantnímu zvýšení rizika, zatímco při dávce < 46 Gy je výskyt inkontinence do 10 % (Peeters et al. 2006a). Není zde žádná korelace s dávkou na stěnu rekta. Fiorino et al. (2008) pro riziko inkontinence prokázal vliv V40 pro rektum a předchozího chirurgického výkonu, doporučuje dodržovat limit V40 < 65–70 % objemu rekta.

Pro zvýšenou frekvenci stolice (\geq 6krát denně) je signifikantní korelace s objemem ozářeným do dávky 40 Gy a střední dávka na anorektum (Peeters et al. 2006a) a s předchozím chirurgickým výkonem břišním nebo pánevním (Fiorino et al. 2008). Pro křeče, tenesmy a bolesti G3 nebyla nalezena asociace s DVH (Peeters et al. 2006a), opět vyšší riziko se objevuje u pacientů po prodělaném chirurgickém zákroku (Fiorino et al. 2008), proto je doporučováno u pacientů po předchozích břišních a pánevních operacích limity pro dávku na rektum dodržovat přísněji: V70 < 15 %.

Nejvýznamnějším počinem poslední doby v oblasti hodnocení nežádoucích účinků radioterapie je bezesporu projekt QUANTEC (Bentzen et al. 2010, Marks et al. 2010), jehož hlavním cílem bylo poskytnout kritický přehled současného stavu kvantitativního vyjádření vztahu dávkově–objemových dozimetrických parametrů k nežádoucím účinkům radioterapie na relevantní zdravé tkáně, jakož i poskytnout praktický návod jak kategorizovat či modelovat rizika toxicity radioterapie s ohledem na dávkově–objemové parametry ozáření.

Michalski et al. (2010) ve své práci v rámci projektu QUANTEC shrnuje, že riziko Grade ≥ 2 rektální toxicity či krvácení z rekta je spojené s objemem rekta, který obdrží dávky ≥ 60 Gy. Za konzervativní východisko pro plánování radioterapie považuje dodržování následujících dávkově–objemových parametrů pro rektum: V50 < 50 %, V60 < 35 %, V65 < 25 %, V70 < 20 % a V75 < 15 % při normofrakcionaci do 78 Gy. Takové parametry pro typické DVH při modelování NTCP (*normal tissue complication probability*) predikují riziko Grade ≥ 2 pozdní rektální toxicity < 15 % a riziko Grade ≥ 3 pozdní rektální toxicity < 10 %. Objemy ozářené nejvyššími dávkami mají největší dopad na rizika toxicity. Proto bychom se při plánování radioterapie měli snažit minimalizovat zejména objemy V70 a V75. Snížení objemu V75 o pouhých 5 %, z 15 % na 10 %, má významný dopad na snížení rizika toxicity léčby, zatímco snížení V50 z 50 % na 45 % má vliv pouze minimální. Použité radiobiologické modely však vycházejí zejména z dat získaných při 3D–CRT. Při využití IMRT a každodenního přesného nastavení pacienta mohou tyto modely riziko toxicity mírně nadhodnocovat.

Viswanathan et al. (2010) ve své přehledové práci v rámci projektu QUANTEC uvádí, že naprostá většina studií nenašla žádný dávkově–objemový parametr se vztahem ke genitourinární (GU) toxicitě. V randomizované multicentrické studii u 669 pacientů s karcinomem prostaty ozařovaných 3D–CRT nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v pozdní GU toxicitě mezi rameny 68 Gy a 78 Gy. Při mediánu sledování 7 let GU toxicita Grade ≥ 2 byla pozorována ve 40 % případů v rameni s vyšší dávkou, oproti 41 % případů v rameni s nižší dávkou. Podobně GU toxicita Grade ≥ 3 byla pozorována ve 13 % případů v rameni s vyšší dávkou, oproti 12 % případů v rameni s nižší dávkou. Zelefsky et al. (2008a) ve své studii na souboru 1.571 pacientů zmiňuje vliv celkové dávky na GU toxicitu Grade ≥ 2 . Při desetiletém sledování popisuje 20% výskyt GU toxicity při ozařování prostaty technikou IMRT do dávek 81 Gy, v porovnání s 12% výskytem GU toxicity u pacientů ozařovaných do nižších dávek jinými technikami než IMRT. GU toxicitu Grade 3

pozoroval pouze u 3 % případů, toxicitu Grade 4 nezaznamenal. Medián doby do vzniku příznaků byl 30 měsíců.

Při normofrakcionaci doporučuje Viswanathan et al. (2010) pro močový měchýř dodržovat dávkově–objemové parametry podle studie karcinomu prostaty RTOG 0415: $V_{80} < 15\%$, $V_{75} < 25\%$, $V_{70} < 35\%$, $V_{65} < 50\%$. Při optimalizaci IMRT plánů bývá zvykem fyziků v mnoha centrech omezovat maximální dávky na močový měchýř, jakož i objemy močového měchýře ozářené nejvyššími dávkami. Jelikož horní dávkový limit pro ozáření močového měchýře není doposud znám, bude k jeho poznání potřeba dalších studií. Na základě vyhodnocení výsledků studií ozařování po prostatektomii Viswanathan et al. (2010) připouští, že spíše než ozáření močového měchýře, může být příčinou většiny GU symptomů ozáření samotné prostaty a prostatické uretry.

Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty

U karcinomu prostaty bylo v několika randomizovaných studiích prokázáno, že eskalace dávky záření na prostatu vede ke zlepšení lokální kontroly, doby do biochemické progresse, doby do vzniku metastáz, v retrospektivních studiích i k prodloužení celkového přežití, a to zejména u pacientů se středním a vysokým rizikem (Šefrová et al. 2009).

Nejpočetnější studii 843 pacientů publikoval Dearnaley et al. (2007). Studie Medical Research Council (MRC) RT01 prokázala rozdíl v přežití bez progresse 71 % při dávce 74 Gy oproti 60 % při dávce 64 Gy. Zároveň se však signifikantně zvýšilo riziko GI toxicity Grade ≥ 2 na 33 % při dávce 74 Gy oproti 24 % při dávce 64 Gy. Rozdíl v GU toxicitě nebyl prokázán. Při desetiletém mediánu sledování se však lepší přežití bez biochemické progresse (55 % vs. 43 %) neprojevovalo na zlepšení celkového přežití (71 % v obou skupinách) (Dearnaley et al. 2014). Autoři v závěrech své práce zdůrazňují význam moderních metod radioterapie pro omezení nežádoucích účinků léčby.

Al-mamgani et al. (2008) publikoval výsledky Holandské randomizované studie 669 pacientů. Při dávce 78 Gy studie prokázala zvýšení pravděpodobnosti 7-letého přežití bez biochemického relapsu na 54 % oproti 45 % při dávce 68 Gy. Zatímco výskyt chronické GU toxicity Grade ≥ 2 byl v obou ramenech identický, 35% četnost GI toxicity Grade ≥ 2 byla signifikantně vyšší při dávce 78 Gy oproti 25% četnosti při dávce 68 Gy.

Kuban et al. (2008) publikoval výsledky randomizované studie dávkové eskalace z 70 Gy na 78 Gy u 301 pacientů centra M.D.Anderson. Výsledky při mediánu sledování 8 let potvrdily signifikantní rozdíl v přežití bez biochemického relapsu (78 % vs. 59 %) a v přežití bez lokální recidivy (93% vs. 85%), avšak pouze u pacientů s PSA > 10. Eskalace dávky neměla vliv na chronickou GU toxicitu, zároveň však signifikantně vzrostl výskyt chronické GI toxicity Grade ≥ 2 (26 % vs. 13 %).

Randomizovaná studie eskalace dávky z 70,2 Gy na 79,2 Gy s využitím boostu protonovými svazky na 393 pacientech Massachusetts General Hospital potvrdila vyšší procento přežití bez biochemického relapsu (91 % vs. 79 %) i vyšší přežití bez lokální recidivy (67 % vs. 48%) (Zietman et al. 2005). Eskalace dávky opět neměla vliv na chronickou GU toxicitu, výskyt chronické GI toxicity Grade ≥ 2 signifikantně vzrostl (17 % vs. 8 %). Protonový boost byl aplikován po ozáření 50,4 Gy ve 28 frakcích fotonovými svazky, a to ve výši buď 28,8 Gy v 16 frakcích nebo 19,8 Gy v 11 frakcích.

Retrospektivní studie Zelefského et al. (2008b) na 2.047 pacientech s mediánem sledování 6,6 roku ozařovaných 3D-CRT nebo IMRT pro lokalizovaný karcinom prostaty ukázala, že u pacientů se středním či vysokým rizikem je výše dávky významným prediktorem zvýšení doby do biochemické progresse a doby do vzniku metastáz. Jacob et al. (2004) ve svém retrospektivním hodnocení popsal při eskalaci dávky prodloužení celkového přežití.

Retrospektivní analýza National Cancer Data Base potvrdila při eskalaci dávky nad 75,6 Gy zlepšení celkového přežití u pacientů se středním nebo vysokým rizikem (Kalbasi et al. 2015). Autoři uvádějí 8%, resp. 6%, snížení rizika úmrtí u pacientů se středním, resp. vysokým rizikem, při každém zvýšení celkové dávky o 2 Gy v oblasti nad 70 Gy. Otázkou zůstává, zda tento trend bude pokračovat i v doposud neprozkoumané oblasti dávek nad 81 Gy, umožní-li nám, s ohledem na možnou toxicitu léčby, moderní technologie takto vysoké dávky aplikovat.

Současná doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer – version 2.2017) ve světle aktuálních studií již považují konvenční dávky 70 Gy za nedostatečné. U pacientů s nízkým rizikem by se dávky normofracionovaných režimů měly pohybovat v oblasti 75,6 – 79,2 Gy. U pacientů se středním a vysokým rizikem bychom měli aplikovat dávky až do 81 Gy.

Mírně hypofracionované IG-IMRT režimy (2,4 – 4 Gy na frakci ve 4 – 6 týdnech) jsou považovány za stejně efektivní, se srovnatelnou toxicitou, jako normofracionovaná IMRT. V klinicky indikovaných případech tak zůstávají rovnocennou alternativou k normofracionovaným režimům.

Rekonstrukce dávkové distribuce na CBCT

Technologie primárně určené pro obrazem řízenou radioterapii nám mohou poskytnout více informací než pouze ty, které nutně potřebujeme pro přesné nastavení pacienta vzhledem k ozařovacím svazkům. Zobrazení pomocí cone-beam CT (CBCT) nám poskytuje trojrozměrnou informaci o anatomii přímo v ozařovací poloze. Nabízí se takovou informaci využít pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při jednotlivé ozařovací frakci. Další zajímavou aplikací by bylo využití CBCT pro tzv. online plánování v rámci adaptivní radioterapie.

Možnost využití CBCT pro výpočty dávkové distribuce byla hodnocena v práci Yoo a Yin (2006). Autoři porovnávali Hounsfieldovy jednotky (HU) a profily změřené na CBCT a na CT. K akvizici dat byl použit systém On-board imaging (OBI® – Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). K rekonstrukci řezů bylo použito cca 700 kilovoltážních snímků. Na CBCT byly zřetelnější artefakty a projevy rozptylu rentgenového záření. Systém OBI nabízí možnost použití tzv. bowtie filtru, umístěného na krytu rentgenky, ke zlepšení kvality obrazu a snížení dávky na kůži. V této studii byla použita CBCT zobrazení homogenních i nehomogenních fantomů i pacientů, a to s i bez bowtie filtru. Šířka rekonstruovaného CBCT řezu byla 2,5 mm. Akviziční parametry byly 125 kV, 80 mA a 9-25ms. K získání CT-řezů autoři použili GE Light-speed CT simulátor s napětím 120kV, proudem 330-345mA pro hlavu a 80-110mA pro tělo.

Pro hodnocení HU v CT obrazech použili autoři oblast CTP 404 fantomu Catphan (The Phantom Laboratory, Salem, NY). Obsahuje disky z různých materiálů s průměrem 1,2 cm. Pomocí tohoto fantomu se kalibruje CBCT při jeho instalaci a byl také použit v této studii k měření střední hodnoty HU oblasti zájmu s rozměry 0,7 x 0,7cm v CBCT řezu. CIRS fantom model 002HA6SN (CIRS Tissue Simulation and Phantom Technology, Norfolk, VA) je homogenní elipsoid, který byl použit jako tělový fantom. Jeho odnímatelná cylindrická část byla použita jako fantom hlavy. Byly tedy vytvořeny CT a CBCT (s i bez bowtie filtru) řezy hlavového a tělového fantomu. Celkem tedy 6 skenů, ze kterých byly získány horizontální HU profily. Stejná data byla naměřena i na CIRS fantomu model 008, který umožňuje simulovat páteř a plíce s tumorem; u tohoto fantomu byly sledovány vertikální profily. V případě měření HU na snímcích pacientů byli vybráni

dva pacienti s nádorem mozku, dva pacienti s nádorem plic a dva pacienti s nádorem prostaty. Všichni tito pacienti podstoupili CT a CBCT s bowtie filtrem.

Data byla importována do plánovacího systému Eclipse™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Na fantomech byly vytvořeny plány, ve kterých byly použity fotonové svazky 10x10 cm. Plány pro homogenní fantomy byly vytvořeny s jedním laterálním polem zprava s izocentrem ve středu fantomu. Plány pro nehomogenní fantomy obsahovaly jedno přední pole s izocentrem v tumoru v pravé plíci nebo zadní pole s izocentrem uprostřed fantomu. Pro CT i CBCT snímky byla použita stejná kalibrační křivka elektronové hustoty. Byly použity dvě energie primárního svazku 6 MV a 15 MV. Po porovnání byla získána mapa rozdílů MU/cGy mezi CT a CBCT. U nehomogenních fantomů byly dále získány DVH pro plíce a tumor. U pacientů byly ke srovnání HU použity jejich léčebné plány. Pro porovnání dávkových distribucí byly vytvořeny verifikační plány na CBCT s použitím MU jednotek z léčebného plánu.

U fantomu Catphan byly zjištěny rozdíly mezi CT a CBCT nepřekračující 10 HU pro všechny materiály kromě Teflonu. U Teflonu byly hodnoty naměřené na CBCT o 31 HU vyšší než na CT. Při porovnání patientských CT a CBCT byly zjištěny maximální rozdíly 70 HU kromě zádového svalstva v blízkosti páteře, kde byly rozdíly větší než 300 HU způsobené obrazovým artefaktem. Při výpočtu dávkové distribuce ve snímcích homogenního fantomu byly největší rozdíly mezi CBCT a CT do 2,55 %. Rozdíly v dávce mezi CBCT a CT u nehomogenního fantomu byly do 3,07 %. Do dozimetrického hodnocení bylo zahrnuto i hodnocení izodóz. Jejich posuny se pohybovaly do 10 mm. Při srovnání patientských plánů založených na CT a CBCT bylo zjištěno, že 100% izodóza pokrývá na CBCT řezu větší oblast než na CT řezu. Izodóza 99% na CBCT řezu odpovídá izodóze 100% na CT řezu. DVH ukázal asi 3% zvýšení dávky v celém objemu tumoru na CBCT oproti CT. Rozdíl mezi izodózami byl okolo 2 mm.

Autoři studie konstatují, že použití CBCT pro tvorbu ozařovacích plánů má své limity. Jedním z omezení je, že šířka skenované oblasti může být maximálně 14 cm, což je v mnoha klinických aplikacích málo. Také je nutno vzít v úvahu, že CBCT zmenšuje hodnoty HU oproti CT. Přesto ale CBCT může být použito pro plánování v reálném čase. Může také sloužit k vytvoření verifikačních plánů k retrospektivnímu hodnocení, jelikož dozimetrické výsledky plánů vypočtených na CBCT jsou srovnatelné s plány vypočtenými na CT.

Další studii zabývající se použitelností CBCT k dozimetrickým výpočtům publikoval Yang et al. (2007). Postupy a vyhodnocení v této studii probíhaly obdobně jako v Yoo a Yin (2006). Autoři opět hodnotili CBCT realizované zobrazovacím systémem OBI na lineárním urychlovači Varian. Při používání OBI systému lze data načítat ve dvou módech. Prvním z nich je *full-fan* mód, kdy osa svazku dopadá na střed plošného detektoru. Při tomto módu je nasbíráno celkem 675 projekcí během otočení gantry o 364°. Maximální průměr skenované oblasti je 25 cm a délka 17 cm. Druhý mód – *half-fan* – je určen ke skenování větších oblastí. Při tomto módu je flat panel posunut mimo osu svazku tak, že tato osa ho protíná na jeho okraji. Na jedné projekci je tedy vždy zachycena pouze polovina zobrazovaného objektu. Při celkovém počtu 965 projekcí je možno zobrazit oblast o poloměru 50 cm a délce 15 cm.

Autoři zkoumali akvizice dat na fantomech statických i pohyblivých. Data byla exportována do plánovacího systému Eclipse. Pro potřeby vyhodnocení byl do středu modelu umístěn plánovací objem o průměru 5 cm. Dále byl do plánu umístěn jeden 6 MV svazek o velikosti pole 5x5 cm. Z takto vytvořeného plánu byly získány DVH a obrázky s izodózami. Dále byly na plánovacím CT i na CBCT fantomu pánve vytvořeny IMRT plány.

Dále byly hodnoceny ozařovací plány tří pacientů s karcinomem prostaty a tří pacientů s karcinomem plic. U karcinomu prostaty byla použita technika IMRT s 15 MV svazkem a předepsanou dávkou 78 Gy. U karcinomu plic se jednalo o techniku 3D-CRT s předepsanou dávkou 70 Gy. Pacienti byli nastavováni podle kilovoltážních ortogonálních snímků. Po tomto nastavení následovalo vytvoření CBCT a jeho export do plánovacího systému Eclipse. V plánovacím systému byl na CBCT vytvořen stejný IMRT plán, který byl použit k léčbě. Následně byly porovnávány DVH vypočtené na CBCT s DVH z původních ozařovacích plánů.

Při studii na fantomech bylo zjištěno, že hodnoty HU naměřené na CT se od hodnot naměřených na CBCT neliší více než o 10 % při statickém měření. U pohybujících se fantomů byly v obrazech z CBCT přítomny výrazné artefakty. Při porovnání dozimetrických výpočtů na statickém fantomu bylo zjištěno, že se rozdíl mezi CT a CBCT pohyboval okolo 1 %. V případě pohyblivého fantomu činil největší rozdíl 3 % v oblasti vysokých dávek.

V případě studií na patientských datech se rozdíl mezi CT a CBCT pohybovaly u prostaty do 3 %. Rozdíly v maximální dávce byly do 1 %. V případě karcinomu plic byly rozdíl mezi CT a CBCT větší a pohybovaly se okolo 5 %. Tento nárůst byl způsoben

především pohybovými artefakty v CBCT. Nejenže tyto pohybové artefakty ztěžují zobrazení tumoru, ale jsou také důvodem nepoužitelnosti CBCT ke klinickým výpočtům. Oproti tomu v případě karcinomu prostaty může být CBCT přímo používáno k dozimetrickým výpočtům, jelikož zde nedochází ke vzniku pohybových artefaktů.

Obě předchozí studie autorů Yoo a Yin (2006) a Yang et al. (2007) používaly pro výpočet dávkové distribuce na kV CBCT zobrazovacího systému OBI firmy Varian stejné CT kalibrační křivky (přiřazení HU dané elektronové hustotě materiálu), která byla použita pro výpočty na plánovacím fan-beam CT. Srinivasan (2013) doporučuje pro výpočty na CBCT používat kalibrační křivku získanou CBCT zobrazením vhodného fantomu podobné velikosti, jako je lokalita, kde mají být následně prováděny výpočty dávkové distribuce, a to z důvodu zajištění podobného příspěvku rozptýleného záření. Proto zpravidla nebývají vhodné fantomy používané pro kalibraci plánovacích fan-beam CT. Vhodnějším pro oblast pánve se jeví použití fantomu Catphan.

Studii použitelnosti CBCT zobrazovacího systému Elekta XVI (XVI™, Elekta, UK) pro výpočty dávkové distribuce publikoval Richter et al. (2008). Při porovnání Hounsfieldových jednotek zjistili autoři rozdíl $564 \text{ HU} \pm 377 \text{ HU}$ mezi plánovacím CT a CBCT fantomu Catphan. Velké rozdíly HU byly pozorovány v závislosti na nastavených parametrech zobrazení CBCT. Průměrný 40% rozdíl v určení elektronové hustoty při hustotě materiálu 1 g/cm^3 měl za následek 8% rozdíl v dávce vypočtené u pacientů podstupujících IMRT oblasti pánve. Takový rozdíl je zcela v souladu s nálezem Parkera et al. (1979), který uvádí 1% rozdíl ve vypočtené dávce při 5% nejistotě v určení elektronové hustoty z kalibrační křivky CT skeneru. Thomas (1999) uvádí pro běžné terapeutické svazky o něco větší robustnost vypočtené dávky, a to 1% odchylku v dávce při 8% odchylce v určení elektronové hustoty. Podobně Hatton et al. (2009) popsal při 21% odchylce elektronové hustoty 2,6% rozdíl ve vypočtené dávce. Východisko pro zajištění přesnějších výpočtů dávkové distribuce našli autoři v použití korekčních tabulek pro přiřazení HU dané hustotě materiálu, tj. úpravou CT kalibrační křivky. Nejlepších výsledků dosáhli s použitím tabulek specifických pro každého pacienta a ozařovanou lokalitu, pro pánev konkrétně rozdíl $0,9 \% \pm 0,9 \%$.

Další možnosti korekcí HU jednotek pro zpřesnění výpočtu dávkové distribuce na CBCT systému Elekta XVI publikovala Fotina et al. (2012). Studie proběhla na pacientech ozařovaných v oblasti prostaty, plic (menší ložiska pro stereotaktickou

radioterapii) a hlavy a krku (SIB-IMRT). Prvním způsobem úpravy HU jednotek byl tzv. WAB (water-air-bone) přístup, který předpokládá, že se pacient skládá zejména z vody, kostí a vzduchových či nízkohustotních oblastí. S využitím automatického konturingu se jednotlivým oblastem přiřadí specifické HU. Druhým způsobem bylo mapování struktur („ROI mapping“), kdy se struktury zakreslené na plánovacím CT přenesou do CBCT včetně HU, ať už automaticky v případě malých anatomických změn, nebo s manuální korekcí v případě větších změn. Oba způsoby přepsání HU při použití původní CT kalibrační křivky vedly při výpočtu dávkové distribuce na CBCT k větší shodě s distribucí vypočtenou na plánovacím CT, než metody korigující CT kalibrační křivku.

Held et al. (2016) vyhodnocoval kvalitu obrazu a přesnost výpočtu dávkové distribuce u systémů kV CBCT (Varian OBI i Elekta XVI), MV CBCT a MV CT pro lokality mozku, krku a pánve. U všech systémů po zavedení specifické CT kalibrační křivky zjistil nejvýše 5% odchylku ve vypočtené dávce vzhledem k dávce vypočtené na kV CT, což považuje za akceptovatelné pro výpočet ozařovacích plánů pro akutní paliativní ozáření. Větší lokální rozdíly byly pozorovány pouze při okraji fantomu.

Východiska a cíle dizertační práce

Při radioterapii karcinomu prostaty dochází ke střednědobým pohybům orgánů, které mají vliv na přesnost dodání dávky do cílového objemu. Skutečná poloha prostaty pouze slabě koreluje se značkami na těle pacienta či s kostní anatomii (Balter et al. 1995, Schallenkamp et al. 2005, Kupelian et al. 2008, Tanyi et al. 2010). Změna polohy prostaty závisí na mnoha faktorech, zejména však na náplni rekta (Ghilezan et al. 2005, Sripadam et al. 2009).

Cestou k přesné každodenní lokalizaci prostaty může být použití kontrastních markerů implantovaných do prostaty. Nízký rozptyl při nastavování na kontrastní markery různými osobami (tzv. *interuser variability*), jakož i stabilní poloha markerů v prostatě, z nich činí ideální prostředek pro přesnou lokalizaci prostaty (Schallenkamp et al. 2005, Kupelian et al. 2008). V porovnání s každodenním využitím CBCT je to metoda spolehlivější, reprodukovatelnější a méně časově náročná. Při využití kontrastních markerů se rovněž vyhneme nejistotě spojené se zobrazením měkkých tkání na CBCT (Barney et al. 2011). Pro zobrazení polohy kontrastních markerů v prostoru postačují dva kV snímky, jejichž přídavná dávka je významně nižší než při zobrazení CBCT (Alaei a Spezi 2015). Využití kontrastních markerů by mělo umožnit významné snížení bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV.

Zobrazení pomocí CBCT nám poskytuje trojrozměrnou informaci o anatomii přímo v ozařovací poloze. Kromě nastavení přesné polohy pacienta můžeme CBCT využít pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při jednotlivé ozařovací frakci (Yoo a Yin 2006, Yang et al. 2007). Myšlenkou této dizertační práce je právě využití anatomické informace z CBCT pro retrospektivní hodnocení dodané dávkové distribuce a hodnocení alternativních hypotetických ozařovacích plánů, vypočtených pro menší bezpečnostní lem mezi CTV a PTV. Kvalitu ozařovacích plánů bychom měli hodnotit jednak z hlediska dostatečného pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou, a pak také z hlediska ozáření kritických orgánů, které bychom měli při radioterapii co nejvíce šetřit. Cíle dizertační práce jsou:

1. Porovnat dvě techniky obrazem řízené radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty: zacílení na kostní struktury vs. zacílení na implantované kontrastní markery a zhodnotit možnost snížení bezpečnostního lemu.

Hypotéza: Využití markerů implantovaných do prostaty umožní snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm bez zhoršení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou.

2. Vyhodnotit parametry ozáření kritických orgánů, tj. rekta a močového měchýře.

Hypotéza: Snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm povede k významnému snížení objemů kritických orgánů ozářených dávkami nad 60 Gy.

Soubor pacientů, metodika hodnocení a statistická analýza

Pro ověření hypotéz dizertační práce jsem zvolil metodu hodnocení dávkových distribucí vypočtených na CBCT, sejmutých těsně před ozářením, ihned po zacílení ozařovacích svazků danou technikou IGRT (kV zobrazení dvěma ortogonálními snímky se zaměřením na kostní struktury nebo na implantované kontrastní markery).

Soubor pacientů

V rámci dvouletého grantového projektu GAUK č.144210 bylo do studie postupně zařazeno 59 pacientů ozařovaných pro lokalizovaný adenokarcinom prostaty ve stádiích T2a-T3b N0 M0. Všem pacientům byla ozařována prostata technikou IMRT s využitím simultánního integrovaného boostu (SIB-IMRT) na proximální část semenných váčků. U všech pacientů bylo prováděno každodenní online nastavení polohy jednou z technik IGRT s využitím dvou ortogonálních kV snímků: 29 pacientů bylo nastavováno na kostěné struktury a 30 pacientů bylo nastavováno na implantované kontrastní markery. Klinické a léčebné parametry obou skupin prezentuje Tabulka 1. Radioterapie probíhala v obou skupinách souběžně. Pacientům vhodným pro zavedení kontrastních markerů byly s jejich souhlasem markery implantovány. Tito pacienti museli být schopni podstoupit krátký invazivní zákrok zavedení tří kontrastních markerů (zlatých zrn o průměru 1 mm a délce 3 mm) do prostaty tenkými jehlami přes perineum pod kontrolou TRUS ve spinální anestezii. Pacienti nevhodní pro zavedení markerů, případně pacienti, kteří se zavedením markerů nesouhlasili, byli nastavováni na kostěné struktury. Nastavování na kostěné struktury bylo tehdy na našem pracovišti standardem v obrazem řízené radioterapii karcinomu prostaty. Za účelem rekonstrukce dodané dávkové distribuce bylo pacientům jednou týdně provedeno zobrazení CBCT v ozařovací poloze, ihned po jejich nastavení dvěma ortogonálními kV snímky buď na kostní struktury nebo na implantované markery.

Parametry plánovacích CT a CBCT

Plánování radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové začíná standardně akvizicí plánovacího

CT na přístroji Siemens Somatom Sensation Open (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Zobrazení je provedeno v plánované ozařovací poloze pacienta na zádech, s rukama na prsou, s podložkou pod hlavou a podložkou pod nohama (Dual Leg Positioner, CIVCO Medical Solutions, Kalona, IA) v podélném rozsahu od L5/S1 po 6 cm pod hrboly sedací. CT zobrazení je rekonstruováno s tloušťkou řezu 3 mm, matice obrazu obsahuje 512 x 512 pixelů o velikosti 0,98 mm. Ihned po akvizici plánovacího CT je provedena i tzv. CT–simulace, kdy je budoucí pozice izocentra pro ozařování v plánovacím systému umístěna do středu prostaty, souřadnice izocentra jsou odeslány do externího laserového zaměřovacího systému na CT a průměty laserů jsou na kůži zakresleny. Značky na kůži pak při radioterapii slouží pro prvotní nastavení pacienta do ozařovací polohy na lineárním urychlovači.

Pacienti jsou před CT vyšetřením poučeni o doporučené přípravě a dietním režimu, který je nutné dodržovat jak při CT vyšetření, tak i v průběhu celého cyklu radioterapie. Dodržování doporučení by mělo zajistit co nejlepší reprodukovatelnost plánovacího CT, použitého pro optimalizaci dávkové distribuce, tak aby dobře reprezentovalo anatomii pánve v průběhu ozařování. Pacient by se měl k plánovacímu CT dostavit s vyprázdněným konečníkem (vyprázdnění rekta klystýrem Yal, možnost užití glycerinových čípků před ozářením) a mírně naplněným močovým měchýřem (toho lze dosáhnout vypitím 500 ml tekutiny po předchozím vymočení 45 minut před plánovacím CT; další vymočení až po provedení plánovacího CT).

Zobrazení CBCT bylo prováděno systémem On-board imaging verze 1.4 (OBI® – Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Pro zobrazení byl zvolen výrobcem přednastavený protokol pro oblast pánve (s expozičními parametry 125 kV, 80 mA, 25 ms), který rekonstruuje celkem 700 snímků v tzv. „half-fan“ projekci s „bowtie“ filtrem při 360° rotaci kolem pacienta. CBCT zobrazení o průměru 45 cm a délce 12 cm bylo rekonstruováno s tloušťkou řezu 3 mm a obrazovou maticí obsahující 512 x 512 pixelů.

Akvizice CBCT proběhla ihned po nastavení pacienta dvěma ortogonálními kV snímků. Na základě CBCT již poloha pacienta měněna nebyla, zobrazení CBCT bylo následně exportováno do plánovacího systému za účelem rekonstrukce dávkové distribuce dodané při aktuální ozařovací frakci. Příklad vypočtené dávkové distribuce na plánovacím CT a na CBCT ilustruje Obrázek 12.

Validace výpočtu dávkové distribuce na CBCT

Možnost výpočtu dávkové distribuce na CBCT byla před zahájením studie ověřena na pánevní části antropomorfního RANDO® fantomu (The Phantom Laboratory, Salem, NY, USA). Pro zachování geometrie a definici izocentra jsme na povrch fantomu umístili kontrastní značky. Tyto značky jsme pak použili pro nastavení fantomu laserovým zaměřovacím systémem do izocentra CT, resp. lineárního urychlovače (izocentrum lineárního urychlovače je shodné s izocentrem zobrazovacího systému OBI). Po provedení plánovacího CT, jakož i akvizici CBCT, jsme obrazy importovali do plánovacího systému Eclipse, verze 8.1 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). V plánovacím systému jsme provedli registraci obou sérií obrazů a výpočet modelových ozařovacích plánů na obou zobrazovacích modalitách. Výpočty byly provedeny algoritmem PBC (Pencil Beam Convolution) s korekcí na nehomogenity Modified Batho a výpočetní mřížkou 0,25 cm. Porovnávali jsme následující parametry:

1. Hounsfieldovy jednotky ve dvaceti zvolených bodech na centrálním řezu fantomu – viz. Obrázek 13.
2. Dávkové profily v ose svazku pro jednoduchý ozařovací plán tvořený jedním homogenním svazkem o nominální energii 6 MV, velikost pole 10 cm x 10 cm, s izocentrem ve středu fantomu – viz. Obrázek 14.
3. Dávkové profily, podél stejné osy jako v předchozím bodě, pro reálný ozařovací plán, složený z pěti koplanárních IMRT polí o nominální energii 6 MV, používaný pro radioterapii karcinomu prostaty – viz. Obrázek 15.

Plánování a realizace radioterapie

Všichni pacienti byli ozařováni technikou IMRT sliding window z pěti fotonových ozařovacích polí o nominální energii 6 MV. Radioterapie prostaty byla doplněna simultánním integrovaným boostem (SIB-IMRT) na proximální část dvou třetin semenných váčků.

Po přenesení CT snímků do plánovacího systému Eclipse byly v jednotlivých CT řezech zakresleny následující klinické cílové objemy: CTV1 reprezentující prostatu spolu s proximální částí semenných váčků, CTV2 reprezentující samotnou prostatu a CTV1-2 reprezentující jejich rozdíl, tedy pouze proximální část semenných váčků. Plánovací cílové

objemy PTV1 a PTV2 pak vznikly rozšířením CTV1 resp. CTV2 o 10 mm ve všech směrech. Plánovací cílový objem PTV1-2 vznikl odečtením PTV2 od PTV1. Kritické orgány – rektum a močový měchýř – byly zakresleny vždy v podélném rozsahu 1 cm nad a 1 cm pod PTV1.

Ozařování bylo plánováno tak, aby PTV2 obdržel 78 Gy ve 39 ozařovacích frakcích a zároveň aby PTV1-2 obdržel 72,15 Gy rovněž ve 39 frakcích. Tento režim odpovídá předepsaným dávkám 2 Gy/fr. na prostatu a 1,85 Gy/fr. na proximální část semenných váčků. Ozařovací plány s modulovanou intenzitou byly optimalizovány tak, aby splnily dávkově–objemová kritéria popsaná v Tabulce 2, přičemž 95 % objemu PTV2 bylo pokryto vždy v rozmezí 95 – 96 % předepsané dávky. Za účelem vyhodnocení možnosti snížení bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV byly připraveny rovněž ozařovací plány optimalizované s použitím menšího bezpečnostního lemu o velikosti 7 mm. Tyto alternativní plány nebyly určeny pro ozařování, pouze pro rekonstrukci dávkové distribuce a vyhodnocení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou. Alternativní plány byly optimalizovány tak, aby bylo dosaženo maximálního šetření kritických orgánů při zachování porovnatelného pokrytí PTV2 předepsanou dávkou, tedy opět 95 % objemu PTV2 bylo pokryto vždy v rozmezí 95 – 96 % předepsané dávky.

Akvizice a hodnocení CBCT při léčbě

Pacienti byli ozařováni na lineárním urychlovači Varian Clinac 2100 C/D (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) vybaveném kilovoltážním zobrazovacím systémem OBI verze 1.4 (OBI® – Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) s možností akvizice CBCT. Po počátečním nastavení pacienta s využitím značek na kůži a laserového zobrazovacího systému bylo vždy provedeno kV zobrazení dvěma ortogonálními snímky a dorovnání pacienta na základě vyhodnocení snímků zvolenou strategií – buď nastavení s ohledem na kostní struktury (bude dále označováno zkratkou BL z anglického *bony landmark*) nebo nastavení na implantované kontrastní markery (bude dále označováno zkratkou FM z anglického *fiducial marker*).

Po dorovnání pozice pacienta automatickým posunem ozařovacího stolu byla provedena akvizice CBCT. Obrazy CBCT byly následně odeslány do plánovacího systému Eclipse, kde bylo identifikováno izocentrum. Dále byly v plánovacím systému zakresleny klinické cílové objemy a kritické orgány ve stejném rozsahu jako na plánovacím CT.

Zakreslování struktur na plánovacím CT i na CBCT bylo prováděno vždy stejným radioterapeutem. Konzistence v zakreslení cílových objemů je ilustrována na Obrázku 16. Data v číselné podobě nalezneme v Tabulce 1. Akvizice CBCT při léčbě probíhala vždy jednou týdně, a to během ozařovací frakce č. 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 a 35. Na základě zobrazení CBCT nebyla nikdy měněna pozice pacienta, zobrazení byla prováděna pouze za účelem retrospektivního hodnocení. Dávková distribuce ozařovacího plánu, vypočtená na plánovacím CT, byla následně rekonstruována na každém CBCT. Rekonstrukce byla provedena výpočtem na aktuálním CBCT se zachováním původně plánovaných fluencí a monitorových jednotek (MU). Izocentrum rekonstruovaného plánu bylo vždy umístěno do izocentra CBCT, jehož pozice koresponduje s pozicí izocentra při radioterapii po *online* dorovnání dvěma ortogonálními kV snímky. Stejným způsobem byly rekonstruovány i dávkové distribuce ozařovacích plánů předpokládajících menší bezpečnostní lem 7 mm.

Analýza dose-volume histogramů

Rekonstruované dávkové distribuce byly vzájemně porovnávány prostřednictvím hodnocení dose-volume histogramů (DVH) pro prostatu (CTV2), semenné vajíčky (CTV1-2), rektum a močový měchýř. U cílových objemů byly hodnoceny relativní objemy, které byly ozářeny alespoň dávkou odpovídající 95 % dávky předepsané. Situace, kdy bylo méně než 95 % cílového objemu pokryto 95 % dávky předepsané byly vyhodnoceny jako poddávkové. Celkově byl hodnocen podíl poddávkových ozáření v každé skupině rekonstruovaných dávkových distribucí (BL–10 mm, BL–7 mm, FM–10 mm a FM–7mm). Rozdíl v podílu poddávkových ozáření mezi pacienty nastavovanými na kostní struktury a pacienty nastavovanými na implantované kontrastní markery (skupina BL vs. skupina FM) byl statisticky testován dvoustranným Fisherovým exaktním testem. Rozdíl v podílu poddávkových ozáření ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury při zmenšení bezpečnostního lemu z 10 na 7 mm (skupina BL–10 mm vs. skupina BL–7 mm) byl statisticky testován McNemarovým testem.

Dále byly sledovány objemy rekta a močového měchýře na aktuálních CBCT vzhledem k jejich objemům na plánovacích CT. Tento parametr vypovídá o reprodukovatelnosti anatomických poměrů v malé pánvi při ozařování. Z DVH ozařovacích plánů s 10mm bezpečnostním lemem, vypočtených pro pacienty nastavované na kostní struktury (BL–10 mm), jakož i z ozařovacích plánů se 7mm bezpečnostním

lemem, vypočtených pro pacienty nastavované na implantované kontrastní markery (FM-7mm), byly určeny relativní objemy rektu a absolutní objemy močového měchýře, ozářené dávkami vyššími než 75 Gy, 70 Gy a 60 Gy. Pro statistické porovnání těchto objemů mezi uvedenými skupinami pacientů byl použit nepárový t-test.

Výsledky

Porovnání Hounsfieldových jednotek, zobrazených na plánovacím CT a na CBCT, v jednotlivých bodech antropomorfního RANDO® fantomu je uvedeno v Tabulce 3. Průměrný absolutní rozdíl mezi zobrazovacími modalitami činí 32 HU (rozsah 2 – 103 HU). Vezmeme-li v úvahu sklon CT–kalibrační křivky (Obrázek 6) a skutečnost, že průměrný 5% – 8% rozdíl v určení elektronové hustoty při hustotě materiálu 1 g/cm^3 má za následek 1% rozdíl v dávce (Parker et al. 1979, Thomas 1999, Hatton et al. 2009), můžeme odhadnout průměrnou chybu ve výpočtu dávky způsobenou rozdílem v HU na cca 0,5 %.

Vypočtené dávkové profily na centrální ose svazku jednoho homogenního pole o velikosti 10 x 10 cm (Obrázek 14) vykazují shodu do 1 %. V dávkových profilech IMRT ozařovacích plánů (Obrázek 15) byly zjištěny až 3% rozdíly, avšak pouze v oblastech vysokých dávkových gradientů, kde je vhodnější použít spíše hodnocení metodou *distance to agreement* (DTA), jejíž výsledek svědčí o shodě profilů do 1 mm. Výraznější rozdíly lze pozorovat pouze v oblasti jednoho centimetru při povrchu fantomu, v tzv. build-up oblasti. Tyto výraznější rozdíly při okraji fantomu, resp. pacienta, však nejsou z pohledu hodnocení dávek v oblasti prostaty podstatné.

Ve skupině 29 pacientů nastavovaných na kostní struktury bylo během jejich ozařování provedeno celkem 134 akvizic CBCT. Počet akvizic u jednoho pacienta se pohyboval mezi jednou a osmi, s mediánem pěti akvizic. Ve skupině 30 pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery bylo provedeno celkem 177 akvizic CBCT. Počet akvizic u jednoho pacienta se pohyboval mezi třemi a osmi, s mediánem šesti akvizic. Rozdíl v počtu akvizic CBCT mezi oběma skupinami pacientů je statisticky významný ($p = 0,008$, nepárový t-test). Nižší počet akvizic CBCT než bylo původně plánováno (plánováno bylo 8 akvizic u každého pacienta) měl obecně dva důvody: technické problémy se zobrazovacím systémem nebo nadměrné časové vytížení lineárních urychlovačů, které neumožňovalo více prodlužovat jednotlivé ozařovací frakce akvizicemi CBCT pro účely retrospektivního hodnocení. Technické problémy byly důvodem zejména v počátcích studie, brzy po instalaci zobrazovacího systému.

Ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury byli dva pacienti (2+3 CBCT) a ve skupině pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery rovněž

dva pacienti (7+5 CBCT), kteří nebyli ozařováni technikou simultánního integrovaného boostu, tj. měli ozařovanou pouze prostatu jako jediný cílový objem.

Ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury, za předpokladu 10mm bezpečnostního lemu (BL–10 mm), bylo zjištěno 12 z celkových 134 rekonstruovaných ozařovacích plánů, kde 95 % objemu CTV2 nebylo pokryto alespoň 95 % předepsané dávky. Všech 12 případů poddávkování CTV2 bylo zjištěno pouze u pěti pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 74 % (Obrázek 17). Dostatečného pokrytí CTV1-2 předepsanou dávkou nebylo dosaženo ve třech ze 129 rekonstruovaných ozařovacích plánů; všechna tři poddávkování CTV1-2 byla pozorována u jediného pacienta. Minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 72 % (Obrázek 18).

Hodnocení alternativních ozařovacích plánů, předpokládajících 7mm bezpečnostní lem (BL–7 mm), odhalilo 27 ze 134 případů poddávkování CTV2 zjištěných u celkem 11 pacientů a 13 ze 129 případů poddávkování CTV1-2 zjištěných u celkem 8 pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 66 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 20 %.

Ve skupině pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery, za předpokladu 10mm bezpečnostního lemu (FM–10 mm), nebyl z celkových 177 rekonstruovaných ozařovacích plánů zjištěn žádný případ poddávkování CTV2 a pouze v jednom případě z celkových 165 rekonstruovaných ozařovacích plánů bylo zjištěno mírné poddávkování CTV1-2. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 97 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 94 %.

Hodnocení alternativních ozařovacích plánů, předpokládajících 7mm bezpečnostní lem (FM–7 mm), odhalilo 6 ze 177 případů poddávkování CTV2 zjištěných u celkem 4 pacientů a 11 ze 165 případů poddávkování CTV1-2 zjištěných u celkem 8 pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 85 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 42 %.

Počty rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování cílových objemů jsou uvedeny v Tabulce 4. Zatímco zmenšení bezpečnostního lemu z 10 na 7 mm u pacientů nastavovaných na kostní struktury by zhoršilo jak pokrytí CTV2 ($p = 0,0003$, McNemarův test), tak i pokrytí CTV1-2 ($p = 0,0044$, McNemarův test), u pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery by při zmenšení bezpečnostního lemu na 7 mm zůstalo pokrytí CTV2 stále lepší než u pacientů nastavovaných na kostní struktury s lemem 10 mm (tj. FM–7 mm vs. BL–10 mm, $p = 0,049$, Fisherův exaktní test).

V pokrytí CTV1-2 nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinami BL–10 mm a FM–7 mm (Obrázek 19).

Důvodem poddávkování CTV2 u pacientů nastavovaných na kostní struktury může být nejčastěji nadměrná náplň rekta, která může způsobit vytlačení prostaty z ozařovaného objemu (Obrázek 20). Ve dvou případech poddávkování CTV2 byl na CBCT zjištěn objem rekta více než 3 x větší než na plánovacím CT, ve dvou případech více než 2 x větší a v dalších dvou případech více než 1,5 x větší oproti objemu na plánovacím CT. Rovněž poddávkování CTV1-2 lze odůvodnit rozdílnou náplní rekta pozorovanou na CBCT oproti plánovacímu CT, způsobující posunutí CTV1-2 v předozadním směru.

Jeden z případů poddávkování CTV2 u pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery, za předpokladu 7mm bezpečnostního lemu (FM–7 mm), se zdá být způsoben také nadměrnou náplní rekta – roztažení rekta pak způsobilo dopředný rotační pohyb prostaty okolo apexu. Zbýlých pět případů zjištěného mírného poddávkování CTV2 bylo způsobeno nejspíše intrafrakčním pohybem mezi nastavením pacienta na kontrastní markery a akvizicí CBCT, což bylo zpětně potvrzeno porovnáním polohy kontrastních markerů na kV snímcích použitých pro nastavení a polohy markerů na DRR z CBCT. Poddávkování CTV1-2 bylo v šesti případech způsobeno nadměrnou náplní rekta a v pěti případech zmíněným intrafrakčním pohybem.

Objem rekta byl na CBCT v 70 % případů větší než na plánovacím CT (Obrázek 21 nahoře). V 7 % všech případů byl objem rekta při ozařování více než 2 x větší než během počátečního plánovacího CT. Systematické podhodnocení objemu rekta na plánovacím CT může být způsobeno opakováním akvizice CT v případech, kdy je zjištěna nadměrná náplň rekta, přesahující 120 cm³. Objem močového měchýře byl na CBCT v 56 % případů menší než na plánovacím CT (Obrázek 21 dole).

Při aplikaci menšího 7-milimetrového bezpečnostního lemu na CTV mohou být relativní objemy rekta ozářené nejvyššími dávkami (hodnoceny dávky 60 Gy, 70 Gy a 75 Gy) významně sníženy (Obrázek 22 nahoře): V60 z 36 % na 25 %, V 70 z 22 % na 13 % a V75 z 10 % na 4 %. Podobně mohou být významně sníženy absolutní objemy močového měchýře ozářené nejvyššími dávkami (Obrázek 22 dole): V60 z 31 cm³ na 20 cm³, V70 z 21 cm³ na 12 cm³ a V75 z 10 cm³ na 4 cm³. Všechny rozdíly jsou statisticky významné ($p < 0,0001$, nepárový 7-test).

Diskuze

Možnost využití CBCT pro výpočty dávkové distribuce byla již dříve hodnocena v práci Yoo a Yin (2006). Ozařovací plány vypočtené na CBCT byly dozimetricky srovnatelné s plány vypočtenými na plánovacím CT. U ozařovacích plánů vypočtených na nehomogenním fantomu byly pozorovány rozdíly ve vypočtené dávce nejvýše do 3 %. Autoři tak dokládají, že CBCT může sloužit k vytvoření verifikačních plánů k retrospektivnímu hodnocení.

Dále byla možnost využití CBCT pro výpočty dávkové distribuce hodnocena v práci Yang et al. (2007). Při porovnání dozimetrických výpočtů na statickém fantomu bylo zjištěno, že se rozdíl mezi CT a CBCT pohyboval okolo 1 %. V případě studií na patientských datech se rozdíly mezi CT a CBCT pohybovaly u prostaty do 3 %. Rozdíly v maximální dávce byly do 1 %. Autoři takto opět potvrzují, že v případě karcinomu prostaty může být CBCT přímo používáno k dozimetrickým výpočtům.

Obě předchozí studie autorů Yoo a Yin (2006) a Yang et al. (2007) používaly pro výpočet dávkové distribuce na kV CBCT zobrazovacího systému OBI firmy Varian stejné CT kalibrační křivky, která byla použita pro výpočty na plánovacím fan-beam CT. V této dizertační práci byl pro akvizici CBCT použit stejný zobrazovací systém (OBI firmy Varian), rovněž byl použit stejný přístup k přiřazení CT kalibrační křivky, tj. byla využita stejná kalibrační křivka, která je používána pro výpočty na plánovacím CT. Rovněž naše validace výpočtu dávkových distribucí na CBCT s využitím nehomogenního antropomorfního fantomu dokládají použitelnost CBCT k dozimetrickým výpočtům v oblasti pánve.

Vliv náplně rektu na dávky, kterými bylo rektum výsledně ozářeno, jakož i na pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou, studovali Sripadam et al. (2009) prostřednictvím každodenního zobrazení CBCT. U souboru 15-ti pacientů nastavovaných na kostní struktury, každodenně verifikovaných portálovým zobrazením s „offline“ korekční strategií a 5mm akční úrovní, prováděli akvizice CBCT vždy ihned po ozáření konformní technikou čtyř ozařovacích polí. Pro účely plánování byl použit bezpečnostní lem z CTV na PTV o velikosti 10 mm ve všech směrech kromě směru dozadu, kde byl použit lem pouze 7 mm. Plánováno bylo pokrytí PTV více než 95 % předepsané dávky. Tato studie odhalila případy nedostatečného pokrytí CTV ve 38 % ozařovacích frakcí u celkem šesti

pacientů. K poddávkování docházelo vždy v horní oblasti cílového objemu, tj. v oblasti baze prostaty a semenných váčků.

Rovněž výsledky této dizertační práce naznačují, že nastavení na kostní struktury není optimální volbou pro radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty. U ozařovacích plánů pro radioterapii s modulovanou intenzitou svazku vypočtených s 10mm bezpečnostním lemem z CTV na PTV bylo ve skupině 29 pacientů nastavovaných na kostní struktury zjištěno 12 z celkových 134 rekonstruovaných ozařovacích plánů, kde 95 % objemu prostaty nebylo pokryto alespoň 95 % předepsané dávky. Těchto 12 případů poddávkování cílového objemu bylo pozorováno pouze u pěti pacientů. Převedeme-li počet poddávkových frakcí na podíl z počtu kontrolovaných frakcí za účelem porovnání výsledku se studií Sripadam et al. (2009), zjistíme u zmíněných pěti pacientů velmi podobný výsledek, a to 43 % případů nedostatečného pokrytí prostaty. Výsledek je však ovlivněn nižším počtem akvizic CBCT (4 – 8 akvizic) než ve studii Sripadam et al. (2009), kde uvádí počet 10 – 16 akvizic CBCT. V souladu s citovanou studií jsme v případech nedostatečného pokrytí prostaty předepsanou dávkou pozorovali vytlačení prostaty z ozařovaného objemu v důsledku nadměrné náplně rekta – zatímco apex prostaty se zdá být poměrně dobře fixován, baze prostaty podléhá rotačnímu pohybu kolem apexu směrem dopředu. Podobné chování prostaty v závislosti na náplni rekta popisuje i Ghilezan et al. (2005) při zobrazování oblasti zájmu magnetickou rezonancí během několikátýdenního cyklu radioterapie.

Reprezentativnost dose-volume histogramů pro prostatu, rektum a močový měchýř, vypočtených z prvotního plánovacího CT, hodnotili ve své studii Hatton et al. (2011) prostřednictvím akvizic CBCT ihned po ozáření konformní technikou radioterapie, plánovanou s bezpečnostním lemem 7 mm z CTV na PTV, na souboru dvanácti pacientů denně nastavovaných na implantované kontrastní markery. Pokrytí prostaty hodnotili vyhodnocením podílu CTV pokrytého 95 % a 98 % předepsané dávky. U čtyř pacientů zjistili mírně zhoršené pokrytí CTV 95% izodózou na všech CBCT. Celkově uvádějí, že v 88 % ozařovacích frakcí je více než 95 % objemu prostaty pokryto 98% izodózou. Výsledky této studie naznačují, že 7mm bezpečnostní lem nemusí být vždy dostatečný pro pokrytí prostaty předepsanou dávkou při všech ozařovacích frakcích.

Důvodem zhoršeného pokrytí CTV zjištěného akvizicí CBCT po ozařovací frakci může být pohyb prostaty během ozařovací frakce, tzv. *intrafraction movement*, popsán mimo jiné i v práci Kašáová et al. (2014). Autoři považují 7mm bezpečnostní lem

při každodenním nastavení na implantované kontrastní markery za dostatečný, jeho další snižování však nedoporučují. Snižování nechtěných pohybů prostaty během ozařovací frakce může být dosaženo dodržováním doporučeného dietního režimu, jakož i zkrácením celkové doby ozařovací frakce. Ke zkrácení ozařovací frakce může přispět právě využití kontrastních markerů, jelikož jde v porovnání s nastavením pomocí CBCT o metodu poměrně jednoduchou a rychlou, jak s ohledem na akvizici obrazů, tak i s ohledem na jejich vyhodnocení.

S uvedenými publikacemi kontrastuje hodnocení 56 akvizic CBCT u osmi pacientů s karcinomem prostaty ozařovaných technikou IMRT, které publikovali Pawlowski et al. (2010). Autoři považují bezpečnostní lem o velikosti 8 mm ve všech směrech a 6 mm ve směru dozadu za dostatečný při konvenčním nastavování na značky na těle pacienta či nastavování na kostní struktury. Při využití implantovaných kontrastních markerů předpokládají možnost významného snížení bezpečnostních lemů až na 4 mm izotropně kromě směru dozadu, kde by lem mohl být pouze 3 mm. Musíme však vzít v potaz poměrně malý soubor zkoumaných pacientů. Publikace dalších autorů (Alonso-Arrizabalaga et al. 2007, Meijer et al. 2008, Beltran et al. 2008, Hatton et al. 2011, Mutanga et al. 2011, Oehler et al. 2014) jsou v otázce velikosti bezpečnostního lemu více konzervativní. Oehler et al. (2014) uvádí lem 5 mm při každodenním nastavování na kontrastní markery (stejně tak i při využití CBCT, které považuje za stejně přesné), nejlépe však s využitím některé z metod zobrazení polohy cílového objemu během ozařování (*tracking*).

Tato dizertační práce považuje ozáření, kdy je 95% izodózou pokryto méně než 95 % CTV, za poddávkováná. Použití 10mm bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV při nastavování pacienta vzhledem ke kostním strukturám bylo na našem pracovišti ještě donedávna standardem obrazem řízené radioterapie. Ani 10mm lem však při nastavení na kostní struktury nezaručuje dostatečné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou při všech ozařovacích frakcích. Výsledky práce ukázaly, že případné snížení bezpečnostního lemu na 7 mm by při nastavení na kostní struktury významně snížilo pokrytí cílového objemu, zatímco při nastavení na implantované kontrastní markery by i lem zmenšený na 7 mm pokryl prostatu lépe než současné standardně používané nastavení na kosti s lemem 10 mm. V pokrytí baze semenných váčků nebyl zjištěn významný rozdíl.

Poslední studie ukazují, že v případě semenných váčků bychom měli brát v potaz také jejich deformaci a možnou změnu polohy vzhledem k implantovaným kontrastním

markerům. Liang et al. (2009) uvádějí, že pohyb semenný váček je nezávislý na pohybu prostaty a může být dokonce významně větší, než je tomu u prostaty. Jako nejnižší možné hodnoty velikosti bezpečnostního lemu uvádějí 3 mm pro prostatu a 4,5 mm pro semenné váčky. Mutanga et al. (2011) považují 5mm lem pro prostatu při každodenním nastavení na implantované kontrastní markery za postačující, zatímco 8mm lem pro semenné váčky považují za stále nedostatečný, zejména s ohledem na jejich možnou deformaci.

Při hodnocení výsledků této dizertační práce bychom měli také vzít v potaz nejistotu spojenou se zobrazením měkkých tkání na CBCT. V porovnání s předchozími studiiemi autorů Liang et al. (2009) a Mutanga et al. (2011), kteří použili spirální CT s vějířovitým svazkem, můžeme na Obrázku 12 a Obrázku 23 vidět horší kvalitu zobrazení CBCT, použitého v naší práci. Horší kvalita obrazu CBCT s porovnání s CT s vějířovitým svazkem je dána vyšším podílem rozptýleného záření u CBCT. Rovněž Obrázek 16 dokumentuje horší reprodukovatelnost zakreslení semenných váček v porovnání s reprodukovatelností při zakreslování prostaty. Toto mohou být argumenty pro konzervativní zachování 10mm bezpečnostního lemu u semenných váček.

Horší kvalita obrazů CBCT zůstává nevýhodou při jejich využití pro přesné nastavení pacienta. Barney et al. (2011) popsali významné odchylky, přesahující 3 mm, mezi nastavením na implantované kontrastní markery s využitím dvou ortogonálních kV snímků a nastavením pomocí CBCT. Přestože rozdíl může být způsoben změnami v měkkých tkáních mezi akvizicemi obrazů, autoři ho spíše přičítají nedostatečné kvalitě obrazů CBCT.

Při používání menších bezpečnostních lemů mohou být dávky na kritické orgány významně sníženy. Jelikož riziko Grade ≥ 2 rektální toxicity či krvácení z rekta je spojené s objemem rekta, který obdrží dávky ≥ 60 Gy (Michalski et al. 2010), lze při snížení objemu rekta, ozářeného dávkami nad 60 Gy, očekávat i nižší procento komplikací. Výsledky této dizertační práce mimo jiné ukazují, že relativní objem rekta, ozářený dávkami nad 75 Gy (tj. parametr V75), může být snížen z 10 % až na 4 %. Mutanga et al. (2011) tvrdí, že snížení V75 o pouhých 5 % má významný dopad na pravděpodobnost komplikací. Proto lze očekávat, že zavedením vhodné strategie obrazem řízené radioterapie, tj. každodenním nastavováním na implantované kontrastní markery, a snížením bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm, dosáhneme i u našich pacientů snížení gastrointestinální toxicity léčby, při zachování léčebných výsledků.

Zároveň se nám otevírá prostor pro možné navýšení celkové dávky nad současné standardně aplikované dávky 78 Gy. Ze studií uvedených v kapitole „Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty“ vidíme, že karcinom prostaty je tzv. dávkově závislý, tj. navýšení celkové dávky vede ke zlepšení výsledků léčby. Lze tedy předpokládat, že i další navyšování dávky nad současné standardně aplikované dávky může vést k dalšímu pokroku v léčbě. Tato hypotéza však stále čeká na své potvrzení (či vyvrácení) v průběhu klinických studií.

Závěry

Tato práce vzájemně porovnává dvě metody zacílení ozařovacích svazků při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty: zaměření na kosti vs. zaměření na implantované kontrastní markery. Inovací, kterou práce přináší, je využití CBCT pro rekonstrukci dodané dávkové distribuce. Práce je jedinečná využitím CBCT pro retrospektivní hodnocení dávkové distribuce při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty, jakož i využitím CBCT pro vzájemné porovnání dvou jiných metod obrazem řízené radioterapie.

Výsledky práce potvrzují obě pracovní hypotézy, tedy že využití markerů implantovaných do prostaty umožní snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm bez zhoršení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou, a zároveň že snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm povede k významnému snížení objemů kritických orgánů ozářených dávkami nad 60 Gy.

Práce umožnila zavedení metody zaměření na implantované kontrastní markery se sníženým bezpečnostním lemem do klinické praxe. Každodenní zaměření ozařovacích svazků na implantované kontrastní markery se sníženým lemem 7 mm se stalo součástí Místních radiologických standardů Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Nevýhody využití kontrastních markerů, jakými jsou kupříkladu nutnost invazivního zákroku na počátku léčby, či zvýšené náklady spojené s nákupem markerů, jsou jednoznačně vykoupeny vyšší přesností léčby, nižší očekávanou toxicitou léčby, jednoduchostí a rychlostí každodenního zacílení ozařovacích svazků, jakož i relativně nízkou přídatnou dávkou ionizujícího záření ze zobrazovacích metod.

Využití implantovaných kontrastních markerů umožnilo snížení bezpečnostního lemu, vytvořilo potenciál pro snížení toxicity léčby a otevřelo prostor pro možnou další eskalaci dávek nad 80 Gy. Je mým zbožným přáním, aby tato snaha byla odměněna lepšími léčebnými výsledky u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty.

Použitá literatura

ABOLABAN, Fouad Abdulaziz, 2011. On board cone beam CT for treatment planning in image guided radiotherapy. Disertační práce. University of Surrey, School of Electronic and Physical Sciences, Department of Physics.

AL-MAMGANI, A, WL VAN PUTTEN, WD HEEMSBERGEN et al., 2008. Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 980-988.

ALAEI Parham a Emiliano SPEZI, 2015. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Physica Medica*. **31**, 647-658.

ALONSO-ARRIZABALAGA S, LB GONZÁLEZ, JV ROSELLÓ FERRANDO et al., 2007. Prostate planning treatment volume margin calculation based on the exactrac x-ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **69**, 936-943.

BALÍK, Michal a Miloš BROŽÁK, 2011. Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi*. **12**(2), 105-110.

BALTER, JM, HM SANDLER, K LAM et al., 1995. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 113-118.

BARNEY, BM, RJ LEE, D HANDRAHAN et al., 2011. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **80**, 301-305.

BEL, A, PH VOS, PT RODRIGUS et al., 1996. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **35**, 321-332.

BELTRAN C, MG HERMAN a BJ DAVIS, 2008. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 289-295.

BENTZEN, SM, LS CONSTINE, JO DEASY et al., 2010. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S3-S9.

BICE, WS, BR PRESTIDGE, PD GRIMM et al., 1998. Centralized multiinstitutional post-implant analysis for interstitial prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **41**, 921-927.

BIJHOLD, J, JV LEBESQUE, AA HART et al., 1992. Maximizing setup accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostatic cancer. *Radiotherapy and Oncology*. **24**, 261-271.

BRACHMAN, DG, T THOMAS, J HILBE et al., 2000. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **48**, 111-117.

BRAHME, A, 1988. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiotherapy and Oncology*. **12**, 129-140.

CAHLON, Oren, Margie HUNT a Michael J ZELEFSKY, 2008. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. **18**, 48-57.

COX, JD, J STETZ, TF PAJAK et al., 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 1341-1346.

CRUSINBERRY, RA, EV KRAMOLOWSKY a SA LOENING, 1987, Percutaneous transperineal placement of gold-198 seeds for treatment of carcinoma of the prostate. *The Prostate*. **11**, 59-67.

DE MEERLEER, GO, LA VAKAET, WR DE GERSEM et al., 2000. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **47**, 639-648.

DE NEVE, W, F VAN DEN HEUVEL, M BEUKELEER et al., 1992. Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiotherapy and Oncology*. **24**, 45-54.

DEARNALEY, DP, MR SYDES, JD GRAHAM et al., 2007. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. **8**, 475-487.

DEARNALEY, DP, G JOVIC, I SYNDIKUS et al., 2014. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. **15**(4), 464-473.

DOGAN, N, S KING, B EMAMI et al., 2003. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal tissue sparing. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **57**, 1480-1491.

DOLEŽEL, Martin, Karel ODRÁŽKA, Milan ZOUHAR et al., 2015. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. **191**, 338-346.

DUBOIS, DF, BR PRESTIDGE, LA HOTCHKISS et al., 1997. Source localization following permanent transperineal prostate interstitial brachytherapy using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **39**, 1037-1041.

FIORINO, C, G FELLIN, T RANCATI et al., 2008. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 1130-1137.

FLOCKS, RH, HD KERR a HB ELKINS et al., 1952. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au-198): A preliminary report. *Journal of Urology*. **68**, 510-522.

FOTINA, I, J HOPFGARTNER, M STOCK et al., 2012. Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*. **104**, 249-256.

GHILEZAN, JM, DA JAFFRAY, JH SIEWERDSEN et al., 2005. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **62**, 406-417.

GREPL, Jakub 2010. Hodnocení dozimetrických parametrů ozáření cílových objemů a kritických orgánů při zavádění systematické obrazem řízené radioterapie karcinomu prostaty. Diplomová práce. Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Ing. Petr Paluska, Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové.

GRILLS, IS, AA MARTINEZ, M HOLLANDER et al., 2004. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose palladium seeds. *Journal of Urology*. **171**, 1098-1104.

HANKS, GE, SA LEIBEL, JM KRALL et al., 1985. Patterns of Care Studies: Dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **11**, 153-157.

HANKS, GE, AL HANLON, B EPSTEIN et al., 2002. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **54**, 427-435.

HATTON, J, B MCCURDY, PB GREER, 2009. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*. **54**, N329-N346.

HATTON, JA, PB GREER, C TANG et al., 2011. Does the planning dose-volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*. **98**, 162-168.

HEIDENREICH, A et al., 2008. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology*. **53**, 68-80.

HELD, M, F CREMERS, PK SNEED et al., 2016. Assessment of image quality and dose calculation accuracy an kV CBCT, MV CBCT, and MV CT images for urgent palliative radiotherapy treatments. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **17**, 279-290.

HUANG, EH, A POLLACK, L LEVY et al., 2002. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **54**, 1314-1321.

HUGGINS, C a CV HODGES, 1941. Studies on prostatic cancer: Effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*. **1**, 293-297.

ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1993.

ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999.

ICRU Report 83. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2010.

JACOB, R, AL HANLON, EM HORWITZ et al., 2004. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer*. **100**, 538-543.

KALBASI A, J LI, A BERMAN et al, 2015. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncology*. **1**, 897-906.

KAŠAOVÁ, Linda, Igor SIRÁK, Jan JANSÁ et. al., 2014. Quantitative evaluation of the benefit of fiducial image-guidance for prostate cancer intensity modulated radiation therapy using daily dose volume histogram analysis. *Technology in Cancer Research and Treatment*. **13**(1), 47-55. ISSN 1533-0346.

KUBAN, DA, SL TUCKER, L DONG et al., 2008. Long-term results of the M.D.Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 67-74.

KUPELIAN, PA, KM LANGEN, TR WILLOUGHBY et al., 2008. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Seminars in Radiation Oncology*. **18**, 58-66.

KUPELIAN, PA, M ELSHAIKH, CA REDDY et al., 2002. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the PSA era: a large single institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. **20**, 3376-3385.

LANNON, SG, AA EL-ARABY, PK JOSEPH et al., 1993. Long-term results of combined interstitial gold seed implantation plus external beam irradiation in localised carcinoma of the prostate. *British Journal of Urology*. **72**, 782-791.

LAWTON, CA, M WON, MV PILEPICH et al., 1991. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **21**, 935-939.

LI HS, IJ CHETTY, CA ENKE et al., 2008. Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71**, 801-812.

LIANG, J, Q WU a D YAN, 2009. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **73**, 935-943.

LING, CC, C BURMAN, CS CHUI et al., 1996. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **35**, 721-730.

MARKS, LB, ED YORKE, A JACKSON et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S10-S19.

MCSHAN, DL, A SILVERMAN, D LANZA et al., 1979. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphic. *British Journal of Radiology*. **52**, 478-481.

MEIJER, GJ, J DEKLERK, K BZDUSEK et al., 2008. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 1416-1425.

MICHALSKI, JM, K WINTER, JA PURDY et al., 2005. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **62**, 706-713.

MICHALSKI, JM, H GAY, A JACKSON et al., 2010. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S123-S129.

MUTANGA, TF, HCJ DEBOER, GJ VAN DER WIELEN et al., 2011. Margin evaluation in the presence of deformation, rotation, and translation in prostate and entire seminal vesicle irradiation with daily marker-based setup corrections. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **81**, 1160-1167.

NAG, Subir, ed., 1997. Principles and Practice of Brachytherapy. New York: Futura Publishing Copany, Inc. ISBN 0-87993-654-1.

NAIRZ O, F MERZ, H DEUTSCHMANN et al., 2008. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. **12**, 663-667.

Národní radiologické standardy – radiologická fyzika, 2015. Věstník Ministerstva zdravotnictví České Republiky, částka 6.

ODRÁŽKA, Karel, 2002. Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty. Praha: Galén. ISBN 80-7262-157-2.

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL, Jaroslav VAŇÁSEK et al., 2010. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology*. **17**(9), 784-790.

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK, 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. **14**(2), 81-91.

OEHLER C, S LANG, P DIMMERLING et al., 2014. PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers. *Radiation Oncology*. **9**, 229.

PARKER, RP, PA HOBDAV, KJ CASSELL, 1979. The direct use of CT numbers in radiotherapy dosage calculations for inhomogeneous media. *Physics in Medicine and Biology*. **24**, 802-809.

PASTEAU, O a Dr DEGRAIS., 1914. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentg Ray*. **28**, 396-410.

PAVY, JJ, J DENEKAMP, J LETSCHERT et al., 1995. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 1043-1047.

PAWLOWSKI, JM, ES YANG, AW MALCOM et al., 2010. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer patients via image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, 924-934.

PEARSON, D, SK GILL, N CAMPBELL et al., 2016. Dosimetric and volumetric changes in the rectum and bladder in patients receiving CBCT-guided prostate IMRT: analysis based on daily CBCT dose calculation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **17**(6), 107-117.

PEETERS, ST, JV LEBESQUE, WD HEEMSBERGEN et al., 2006a. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **64**, 1151-1161.

PEETERS, ST, WD HEEMSBERGEN, PCM KOPER et al., 2006b. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized Phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*. **24**, 1990-1996.

POLLACK, A, GK ZAGARS, G STARKSCHALL et al., 2002. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **53**, 1097-1105.

PRETE, JJ, BR PRESTIDGE, DF DUBOIS et al., 1998. Comparison of MRI and CT based post implant dosimetric assessment of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiation Oncology Investigations*. **6**, 90-96.

RICHTER, A, Q HU, D STEGLICH et al., 2008. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiation Oncology*. **42**.

SANDLER, HM, 1996. 3-D conformal radiotherapy for prostate cancer. The University of Michigan Experience. In: Meyer, JL, JA Purdy (eds.) 3-D conformal radiotherapy. A new era in the irradiation of cancer. Basel: S.Karger, 238-243.

SCHALLENKAMP, JM, MG HERMAN, JJ KRUSE et al., 2005. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **63**, 800-811.

SHI, W, JG LI, RA ZLOTECKI et al., 2011. Evaluation of kV cone-beam CT performance for prostate IGRT: a comparison of automatic grey-value alignment to implanted fiducial-marker alignment. *American Journal of Clinical Oncology*. **34**, 16-21.

SMIT, WGJM, PA HELLE, WLJ VAN PUTTEN et al., 1990. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external beam radiotherapy in relation to rectal dose. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **18**, 23-29.

SOUMAROVÁ, Renata a Luboš HOMOLA, 2006. Intersticiální brachyterapie. Masarykova univerzita, Edice kontinuálního vzdělávání v medicíně č. 15. ISBN 80-210-4107-2.

SRINIVASAN, Kavitha, Mohammad MOHAMMADI a Justin SHEPHERD, 2013. Cone beam computed tomography for adaptive radiotherapy treatment planning. *Journal of Medical and Biological Engineering*. **34**, 377-385.

SRIPADAM, R, J STRATFORD, AM HENRY et al., 2009. Rectal motion can reduce CTV coverage and increase rectal dose during prostate radiotherapy: a daily cone-beam CT study. *Radiotherapy and Oncology*. **90**, 312-317.

STOREY, MR, A POLLACK, G ZAGARS et al., 2000. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **48**, 635-642.

STROOM JC, HCJ DE BOER, H HUIZENGA et al., 1999. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **43**, 905-919.

ŠEFROVÁ, Jana, Petr PALUSKA, Karel ODRÁŽKA et al., 2009. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klinická onkologie*. **22**(5), 233-241.

TANYI, JA, T HE, PA SUMMERS et al., 2010. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **78**, 1579-1585.

THOMAS, SJ, 1999. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *British Journal of Radiology*. **72**, 781-786.

VAN DER WIELEN, GJ, TF MUTANGA, L INCROCCI et al., 2008. Deformation of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 1604-1611.

VAN HERK, M, A BRUCE, AP KROES et al., 1995. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **33**, 1311-1320.

VAN HERK, M, P REMEIJER, C RASCH et al., 2000. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **47**, 1121-1135.

VAN HERK, Marcel, 2004. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. **14**, 52-64.

VAN HERK, Marcel, 2007. Different styles of image-guided radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. **17**(4), 258-267.

VAN ZIJTVELD, M, M DIRKX, M BREUERS et al., 2010. Evaluation of the 'dose of the day' for IMRT prostate cancer patients derived from portal dose measurements and cone-beam CT. *Radiotherapy and Oncology*. **96**, 172-177.

VARADHAN, R, SK HUI, S WAY et al., 2009. Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy – need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **10**(3), 56-74.

VERHEY LJ, M GOITEIN, P MCNULTY et al., 1982. Precise positioning of patients for radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **8**, 289-294.

VISWANATHAN, AN, ED YORKE, LB MARKS et al., 2010. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S116-S122.

WHITMORE, WF Jr, B HILARIS a H GRABSTALD, 1972. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. *Journal of Urology*. **108**, 918-920.

YANG, Y, E SCHREIBMANN, T LI et al., 2007. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*. **52**, 685-705.

YOO, S a FF YIN, 2006. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **66**, 1553-1561.

ZELEFSKY, MJ, SA LEIBEL, PB GAUDIN et al., 1998. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **41**, 491-500.

ZELEFSKY, MJ, Z FUKS, L HAPPERSETT et al., 2000. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. **55**, 241-249.

ZELEFSKY, MJ, Z FUKS, M HUNT et al., 2002. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 722 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **53**, 1111-1116.

ZELEFSKY, MJ, EJ LEVIN, M HUNT et al., 2008a. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 1124-1129.

ZELEFSKY, MJ, Y YAMADA, Z FUKS et al., 2008b. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71**, 1028-1033.

ZIETMAN, AL., 1998. Radiation therapy or prostatectomy: An old conflict revisited in the PSA era. A radiation oncologist's viewpoint. *Seminars in Radiation Oncology*. **8**, 81-86.

ZIETMAN, AL., ML DESILVIO, JD SLATER et al., 2005. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. **294**, 1233-1239.

Tabulky

Tabulka 1. Klinické a léčebné parametry porovnávaných skupin pacientů.

		skupinaBL	skupina FM
Počet pacientů		29	30
Věk (let)	průměr	70	68
	rozsah	57 - 79	59 - 77
Objem CTV2 (cm ³)	průměr	29.8	29.1
	rozsah	16.2 - 58.2	15.5 - 47.2
Objem CTV1-2 (cm ³)	průměr	7.9	6.9
	rozsah	3.5 - 16.8	4.3 - 11.7
Poměr objemu na CBCT k objemu na plánovacím CT pro CTV2	průměr	0.97	0.99
	rozsah	0.54 - 1.42	0.67 - 1.35
Poměr objemu na CBCT k objemu na plánovacím CT pro CTV1-2	průměr	1.01	1.03
	rozsah	0.28 - 1.92	0.50 - 1.97
Objem rekta (cm ³)	průměr	58.1	55.4
	rozsah	35.4 - 94.6	33.2 - 103.7
Objem moč. měchýře (cm ³)	průměr	100	94.5
	rozsah	54.1 - 161.1	51.9 - 208.3
Celkový počet skenů CBCT		134	177
Počet skenů CBCT u jednoho pacienta	průměr	5	6
	rozsah	1 - 8	3 - 8

Tabulka 2. Předepsané dávky pro cílové objemy a dávkově–objemová kritéria pro optimalizaci ozařovacích plánů IMRT.

Cílový objem / kritický orgán	Předepsaná dávka / dávkové kritérium
Prostata (PTV2)	Předepsaná dávka 78 Gy = střední dávka v PTV2. Nejméně 95 % PTV2 obdrží alespoň 95 % předepsané dávky (tj. 74.1 Gy). Maximální dávka \leq 107 % předepsané dávky (tj. 83.5 Gy).
Semenné vacky (PTV1-2)	Předepsaná dávka 72.15 Gy. Nejméně 95 % PTV1-2 obdrží alespoň 95 % předepsané dávky (i.e. 68.5 Gy). Maximální dávka \leq 107 % předepsané dávky (tj. 77.2 Gy).
Rektum	Nejvýše 50 % obdrží 50 Gy. Nejvýše 25 % obdrží 70 Gy. Nejvýše 15 % obdrží 75 Gy a nejvýše 15 cm ³ obdrží 75 Gy. Maximální dávka 78 Gy.
Močový měchýř	Nejvýše 30 % obdrží 70 Gy. Nejvýše 15 % obdrží 75 Gy a nejvýše 15 cm ³ obdrží 75 Gy. Maximální dávka 78 Gy.

Tabulka 3. Porovnání Housfieldových jednotek v jednotlivých bodech antropomorfního RANDO® fantomu.

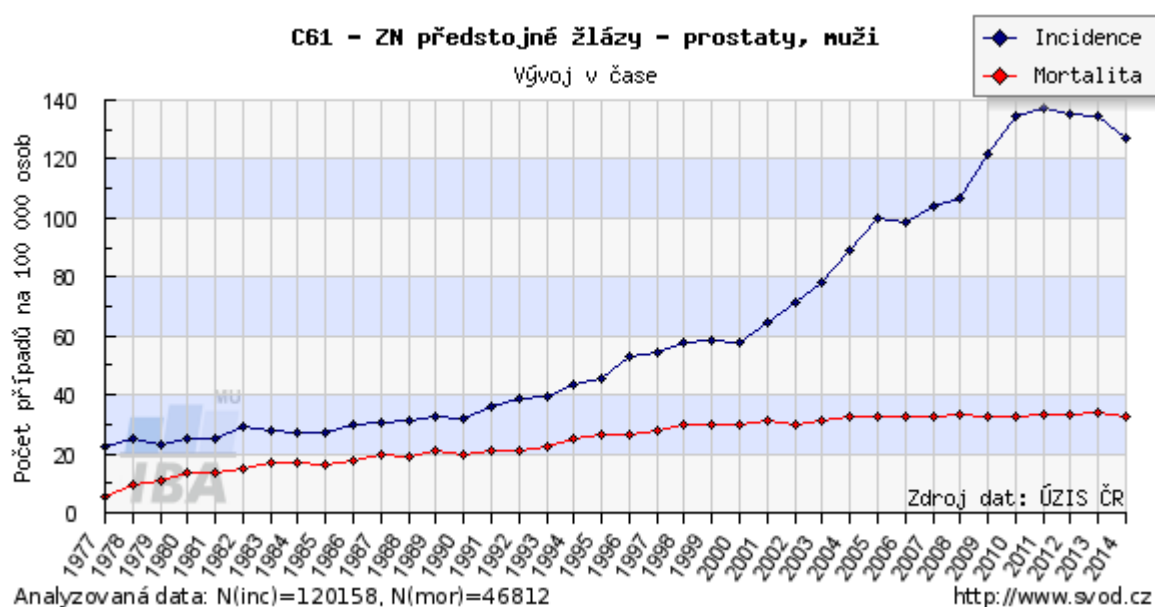
Číslo měřeného bodu	HU v CT	HU v CBCT	Abs. rozdíl
1	30	43	13
2	18	63	45
3	22	62	40
4	24	13	11
5	23	57	34
6	16	61	45
7	27	62	35
8	20	-18	38
9	23	7	16
10	14	16	2
11	25	-42	67
12	14	10	4
13	-46	57	103
14	47	36	11
15	36	30	6
16	-6	38	44
17	11	-17	28
18	-13	-25	12
19	-12	-50	38
20	4	-51	55

Tabulka 4. Počty rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování (resp. dostatečnému pokrytí) cílových objemů.

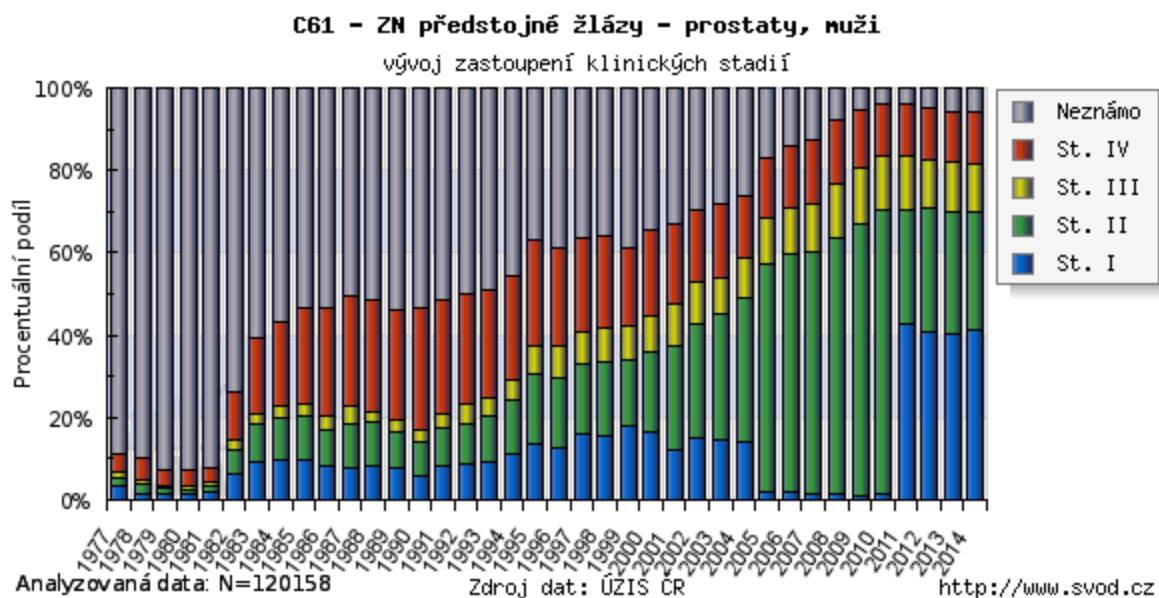
		BL-10mm	BL-7mm	FM-7mm
CTV2	poddávkováno	12	27	6
	pokryto	122	107	171
CTV1-2	poddávkováno	3	13	11
	pokryto	126	116	154

Obrázky

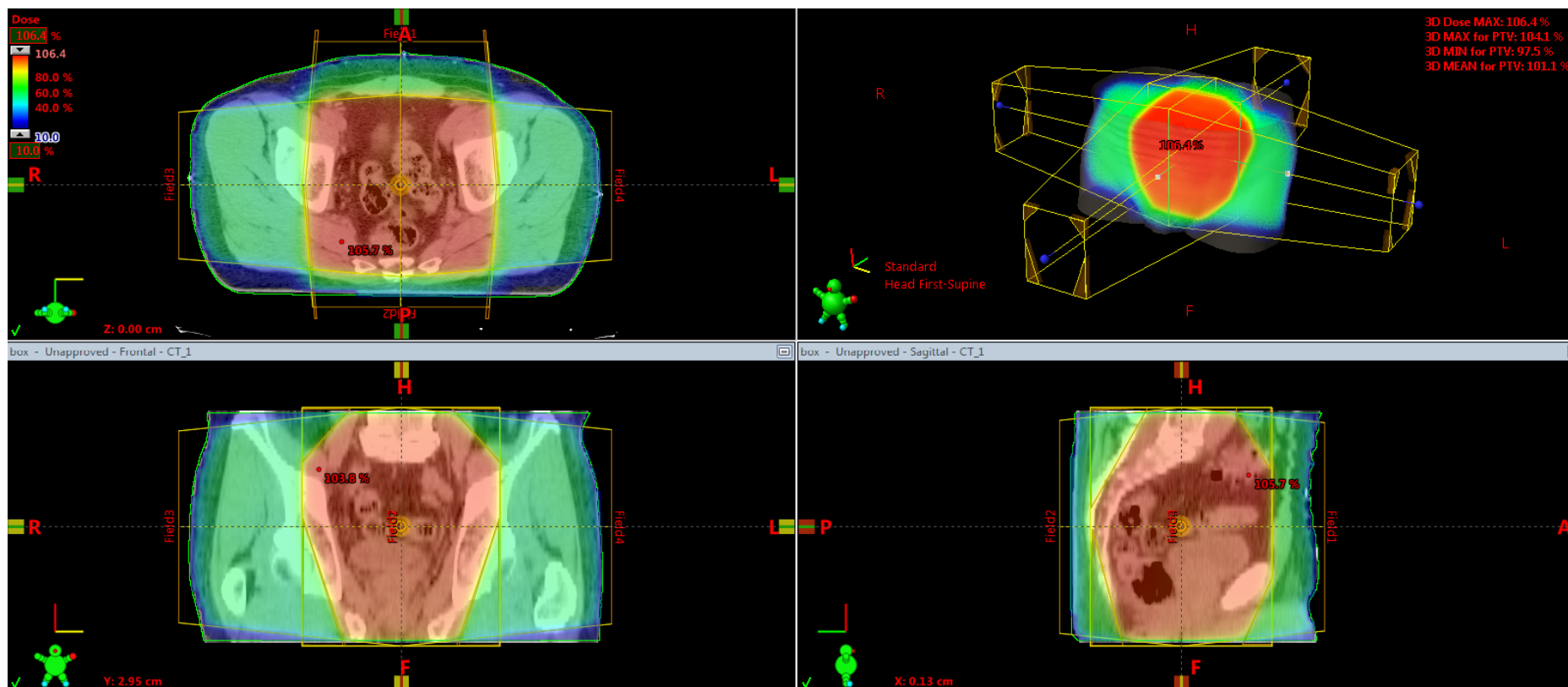
Obrázek 1. Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v České Republice, v přepočtu na 100.000 mužů, dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR).



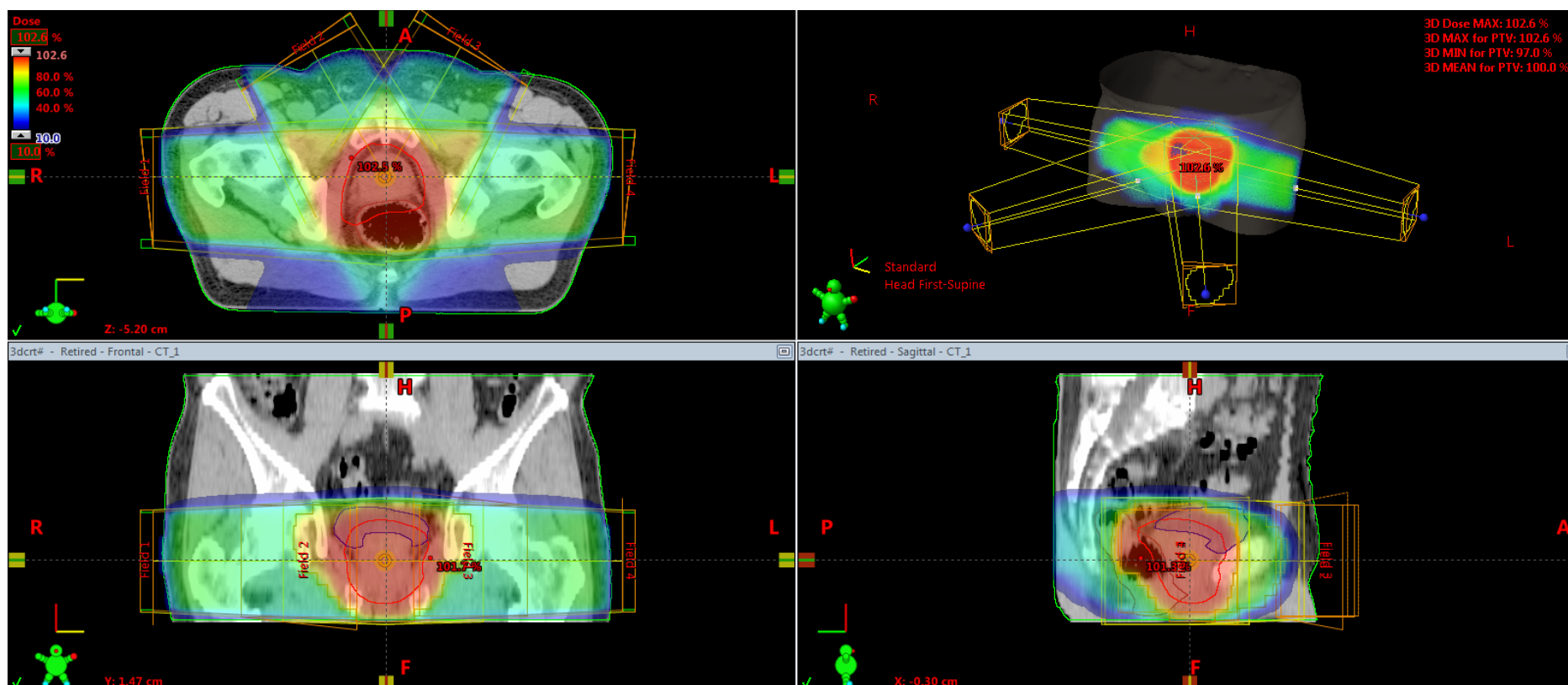
Obrázek 2. Časový vývoj zastoupení klinických stadií karcinomu prostaty v České Republice, dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR).



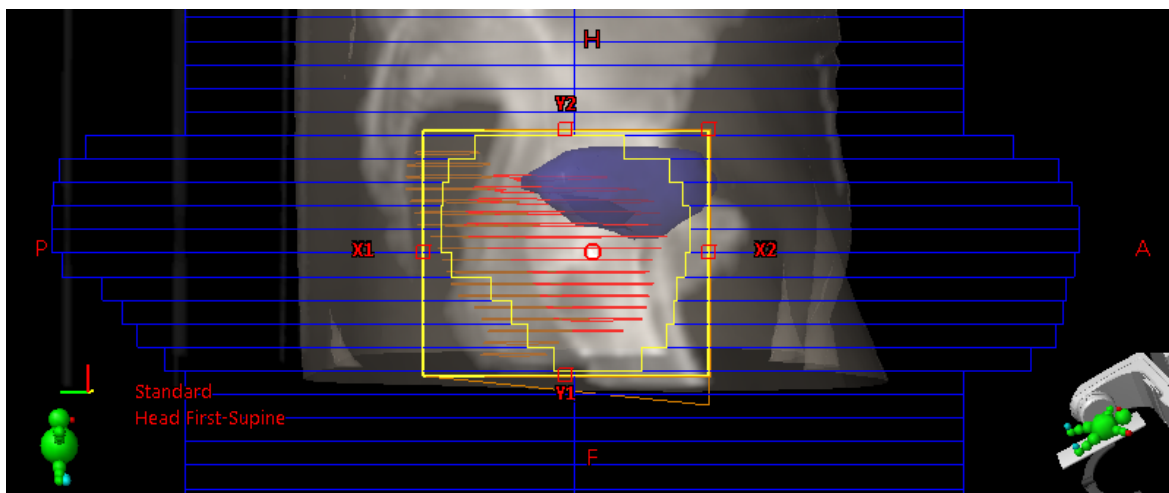
Obrázek 3. Příklad „box techniky“ při zevní radioterapii karcinomu prostaty.



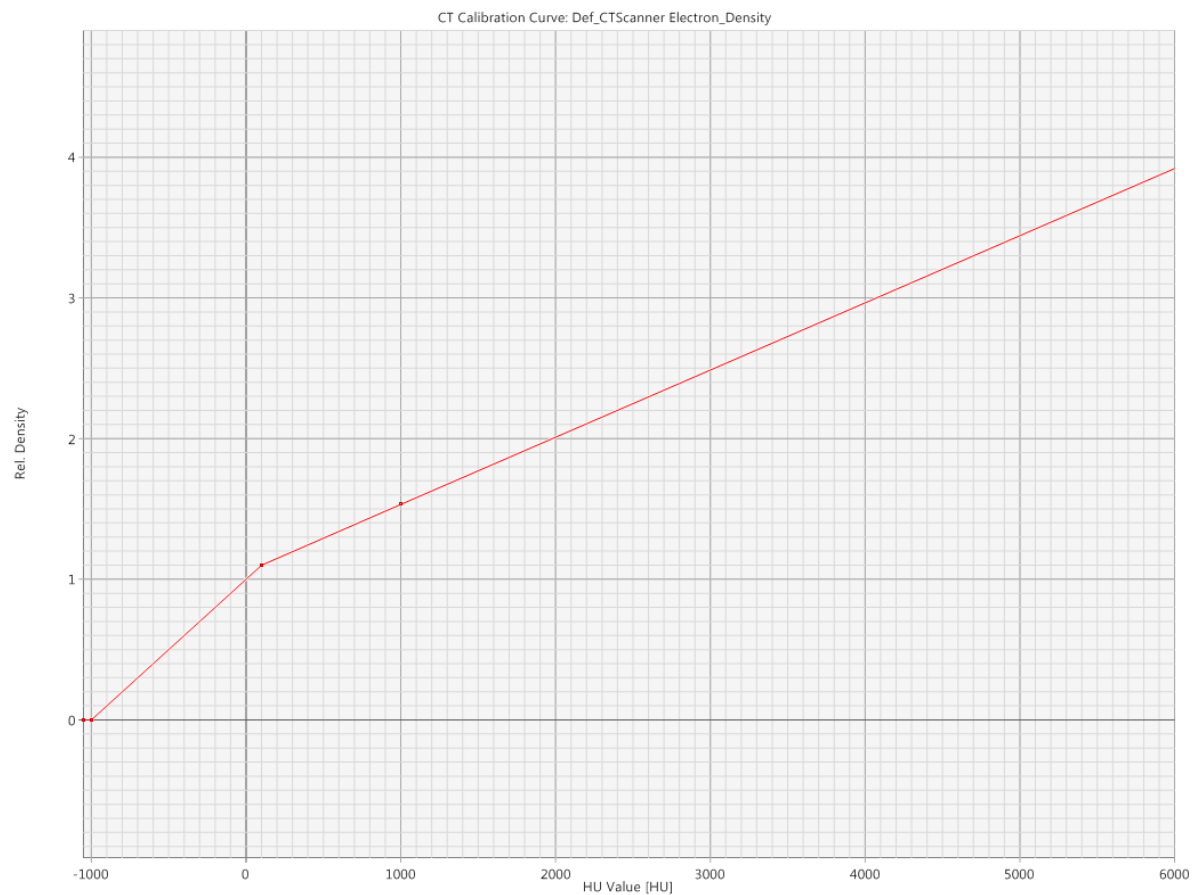
Obrázek 4. Příklad ozáření čtyřmi koplanárními poli s klínovými filtry při trojrozměrné konformní radioterapii karcinomu prostaty.



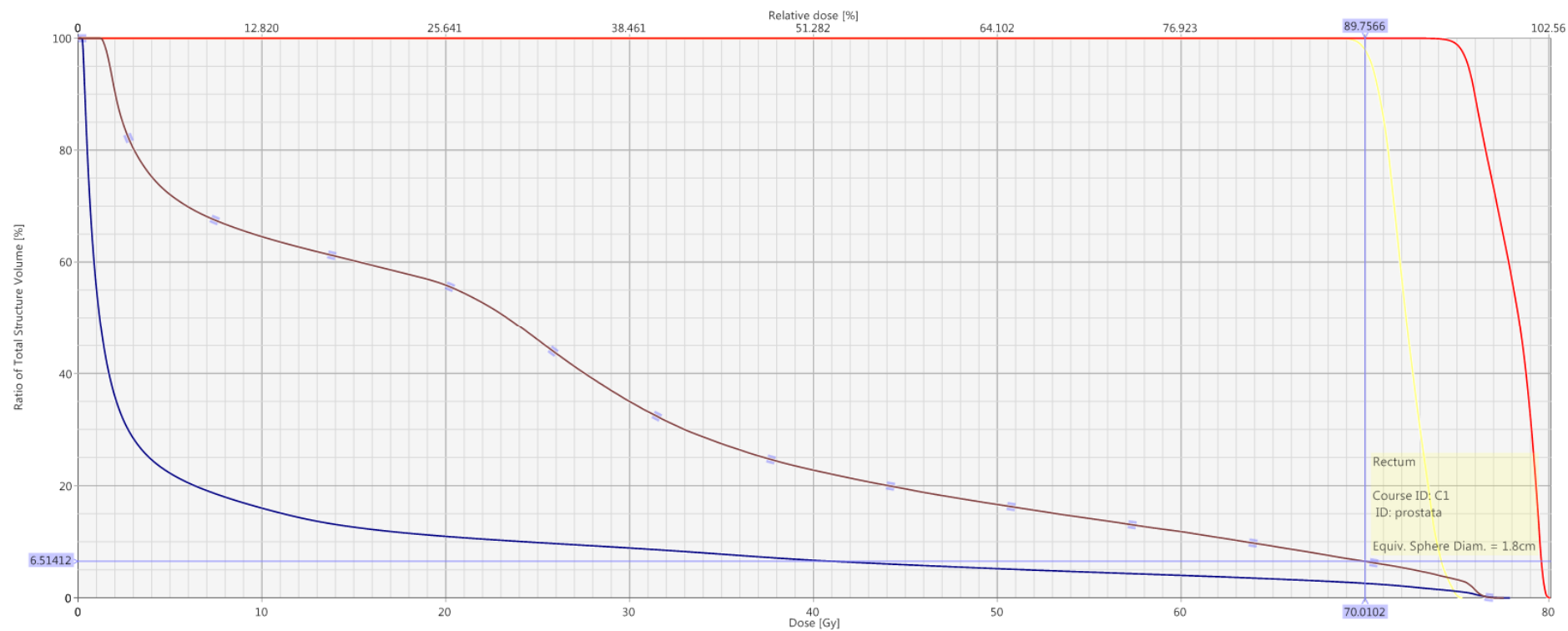
Obrázek 5. Tvarování ozařovacích svazků vícelistovým kolimátorem (MLC) při trojrozměrné konformní radioterapii karcinomu prostaty – nahoře BEV projekce v plánovacím systému, dole fotografie kolimačního systému lineárního urychlovače Varian (zdroj <https://www.varian.com>).



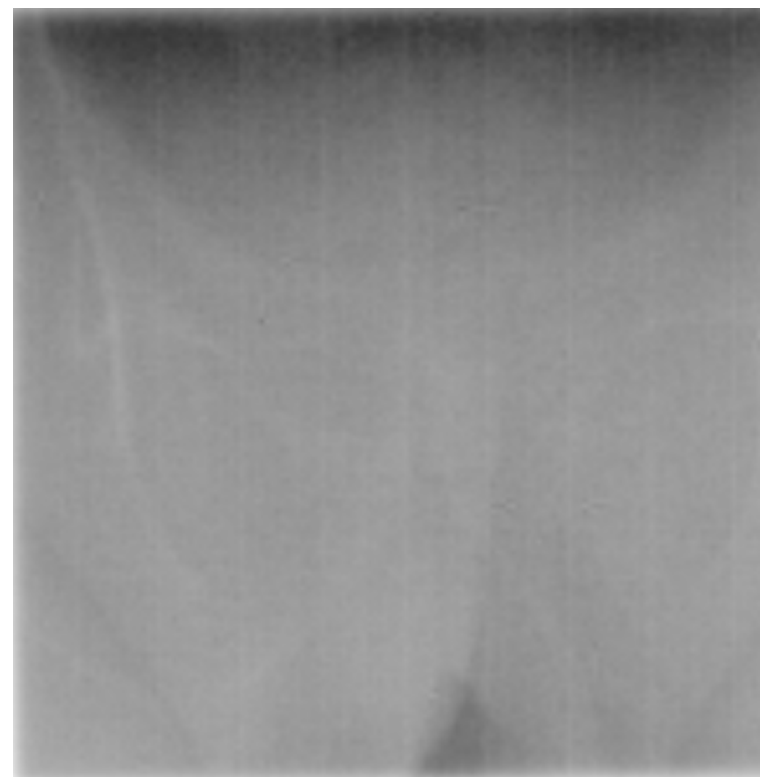
Obrázek 6. CT–kalibrační křivka, popisující vztah Hounsfieldových jednotek (HU) a relativní elektronové denzity zobrazených tkání. Stejná kalibrační křivka byla v této dizertační práci použita jak pro výpočty ozařovacích plánů na plánovacím CT, tak pro rekonstrukce dávkové distribuce na aktuálních CBCT.



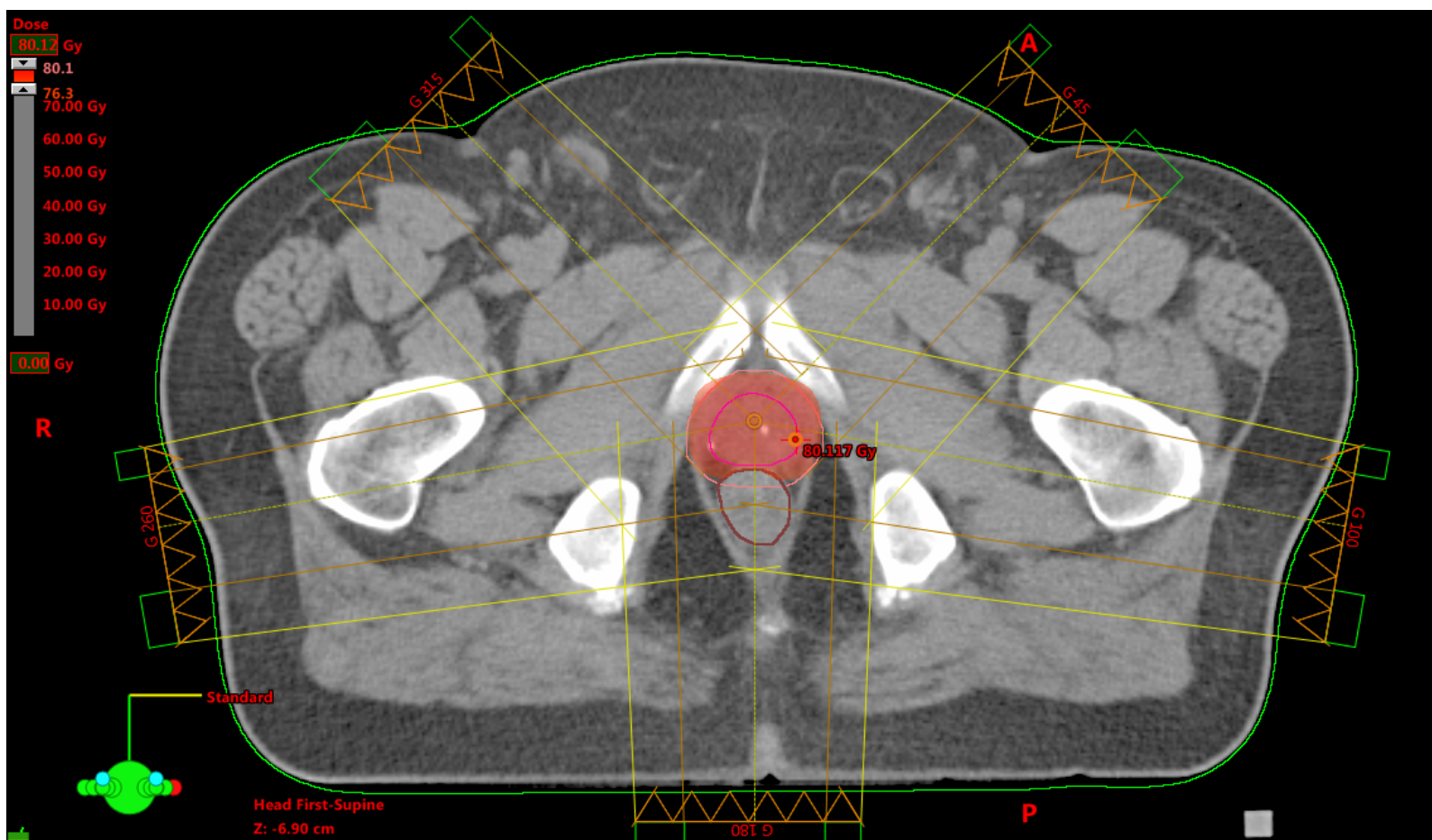
Obrázek 7. Příklad kumulativního dávkově–objemového histogramu (DVH) při IMRT karcinomu prostaty, celková střední dávka na prostatu (PTV2 – červeně) 78 Gy. Žlutě cílový objem baze semenných váčků (PTV1-2), hnědě rektum, modře močový měchýř.



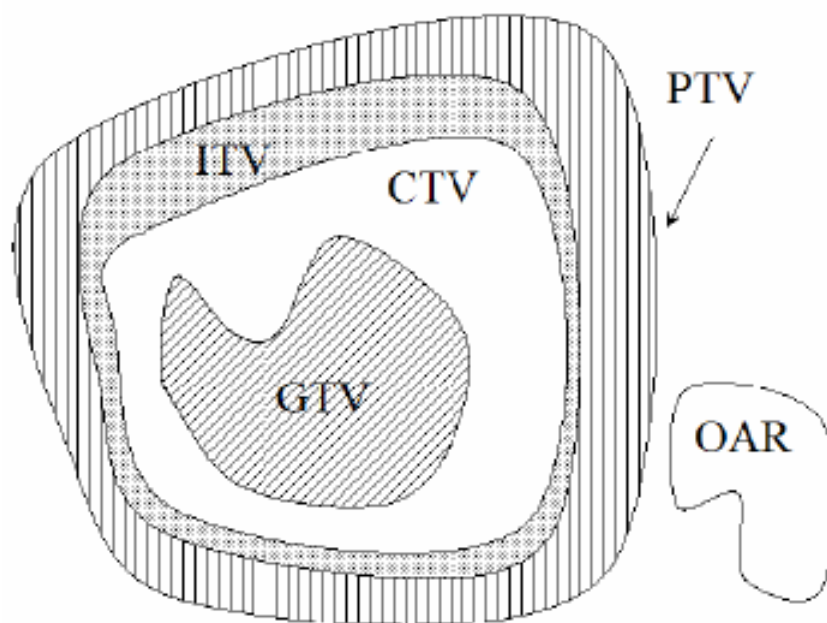
Obrázek 8. Portálový zobrazovací systém (EPID) – vlevo plošný detektor EPID vysunutý v pracovní poloze proti hlavici lineárního urychlovače, vpravo předozadní snímek oblasti malé pánve.



Obrázek 9. Dávková distribuce konkávního tvaru při IMRT karcinomu prostaty pěti ozařovacími poli – fialově prostata (CTV1), růžově prostata s lemem (PTV1), hnědě rektum.



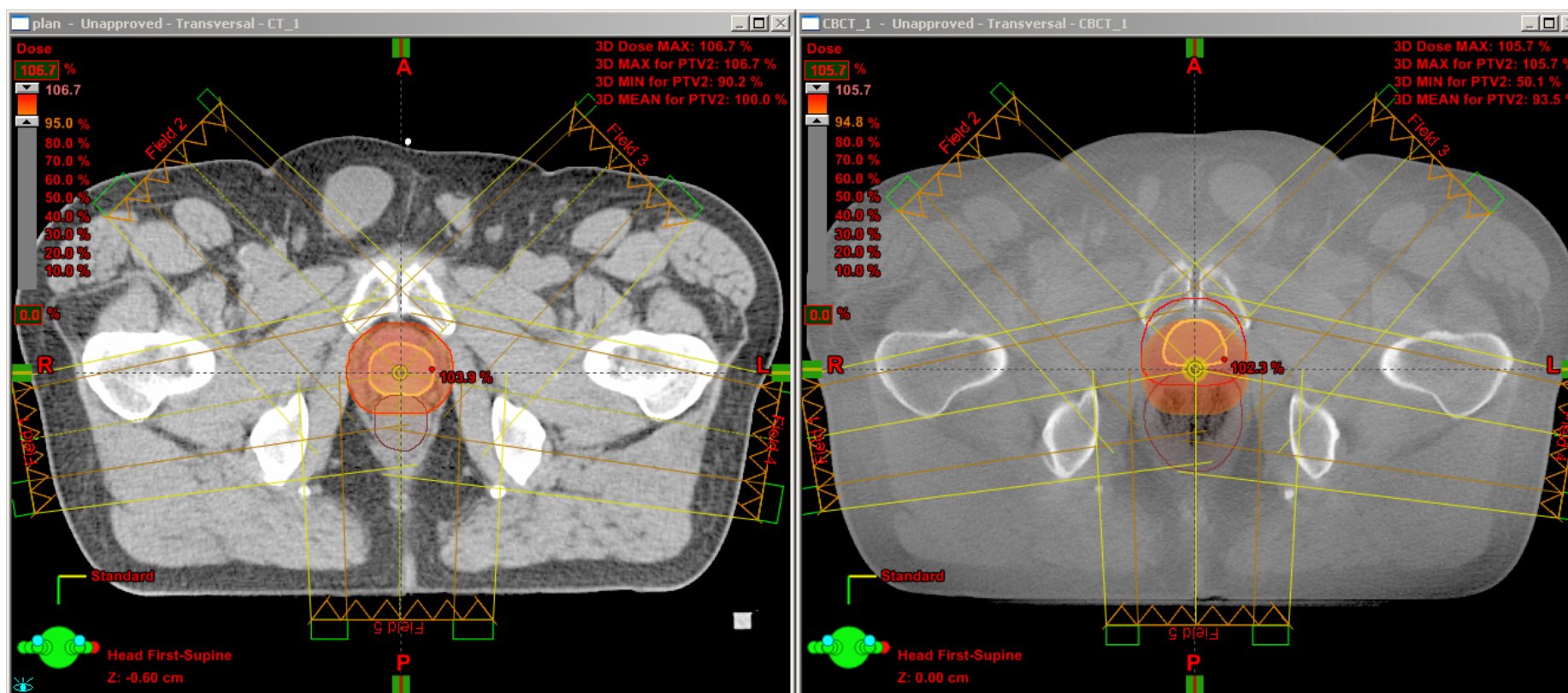
Obrázek 10. Koncept cílových objemů a kritických orgánů podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) – GTV = Gross Tumor Volume, CTV = Clinical Target Volume, ITV = Internal Target Volume, PTV = Planning Target Volume, OAR = Organs At Risk.



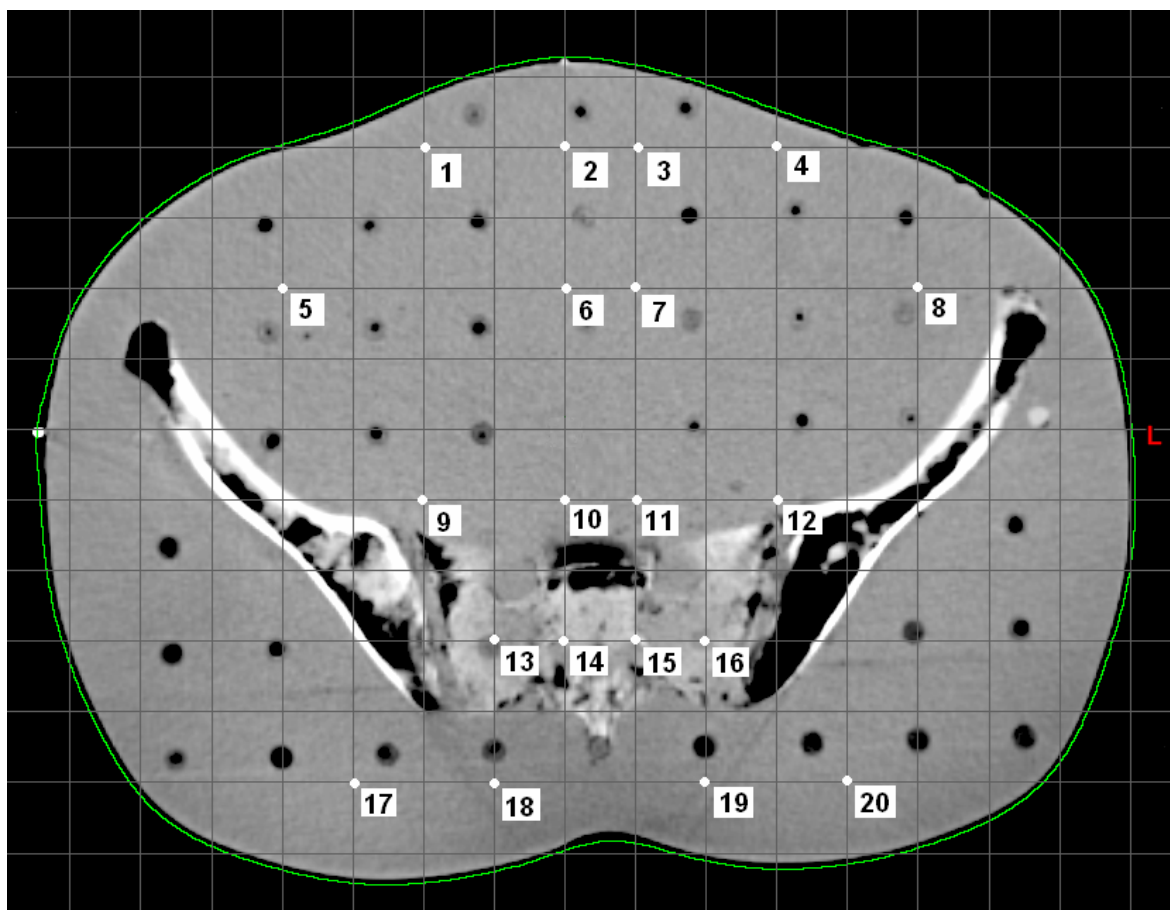
Obrázek 11. Zařízení pro kilovoltážní (kV) zobrazení – vlevo zobrazovací systém OBI urychlovače Varian Clinac 2100 C/D (nahore rentgenka, dole plošný detektor, vysunutý v pracovní poloze), vpravo předoční snímek oblasti malé pánve.



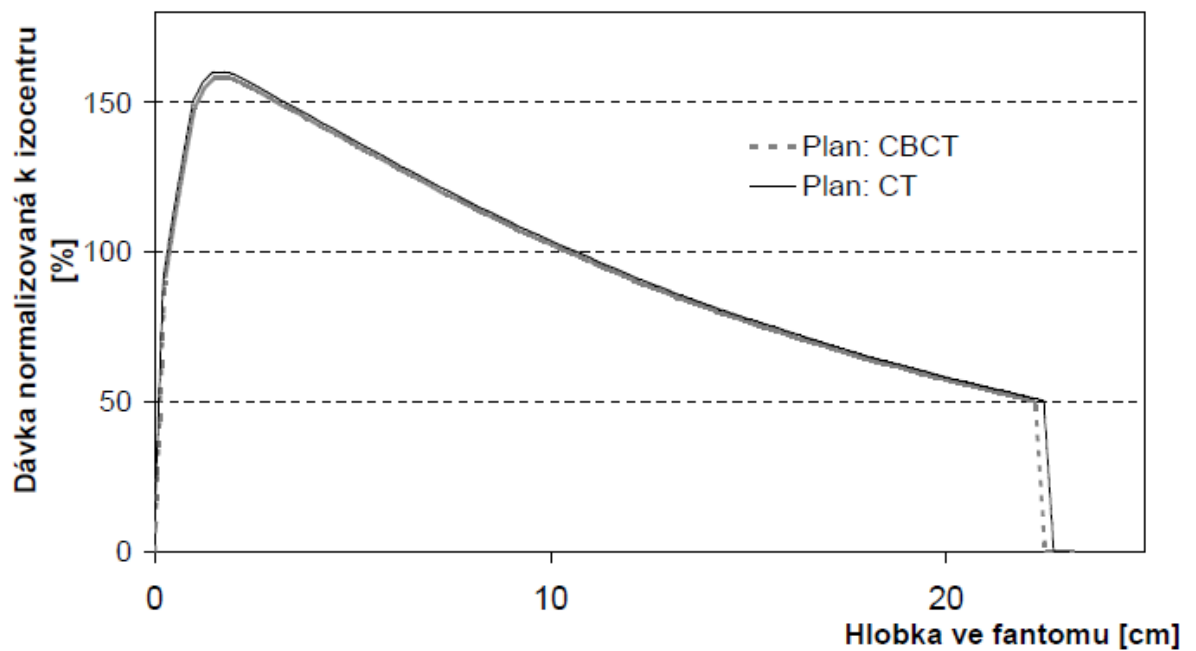
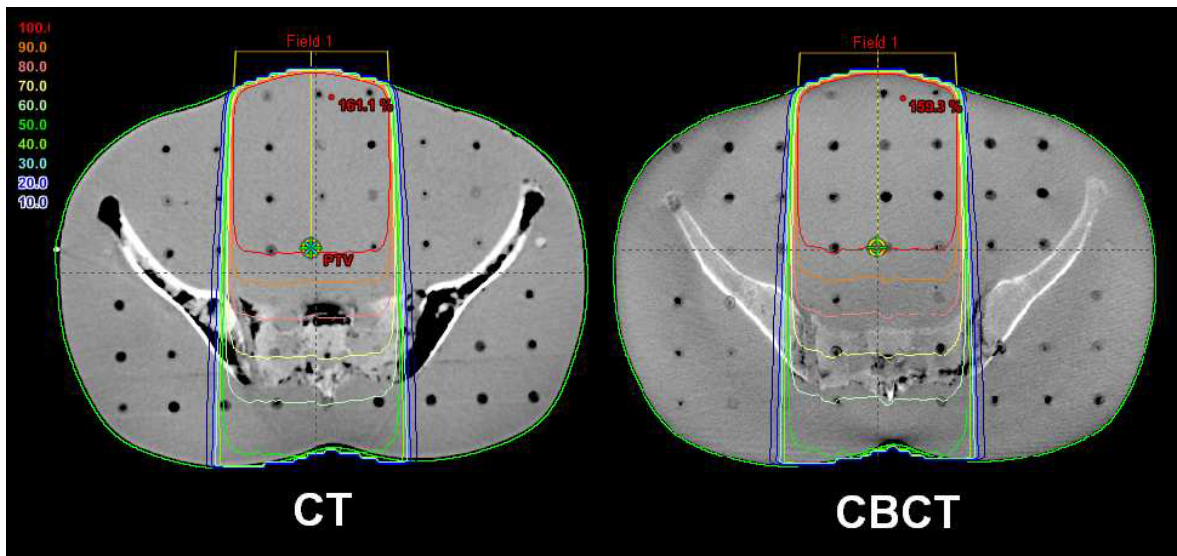
Obrázek 12. Porovnání dávkové distribuce vypočtené na plánovacím CT (vlevo) a rekonstruované na aktuálním CBCT (vpravo) – transversální izocentrický řez. Žlutá kontura reprezentuje prostatu (CTV2), červená prostatu s lemem 1 cm (PTV2), hnědá rektum. Zobrazena dávková distribuce nad 95 % předepsané dávky. Vpravo vidíme situaci, kdy nadměrná náplň rekta, při nastavení na kosti, způsobuje vytačení prostaty z ozařované oblasti a prostata pak není dostatečně pokryta předepsanou dávkou.



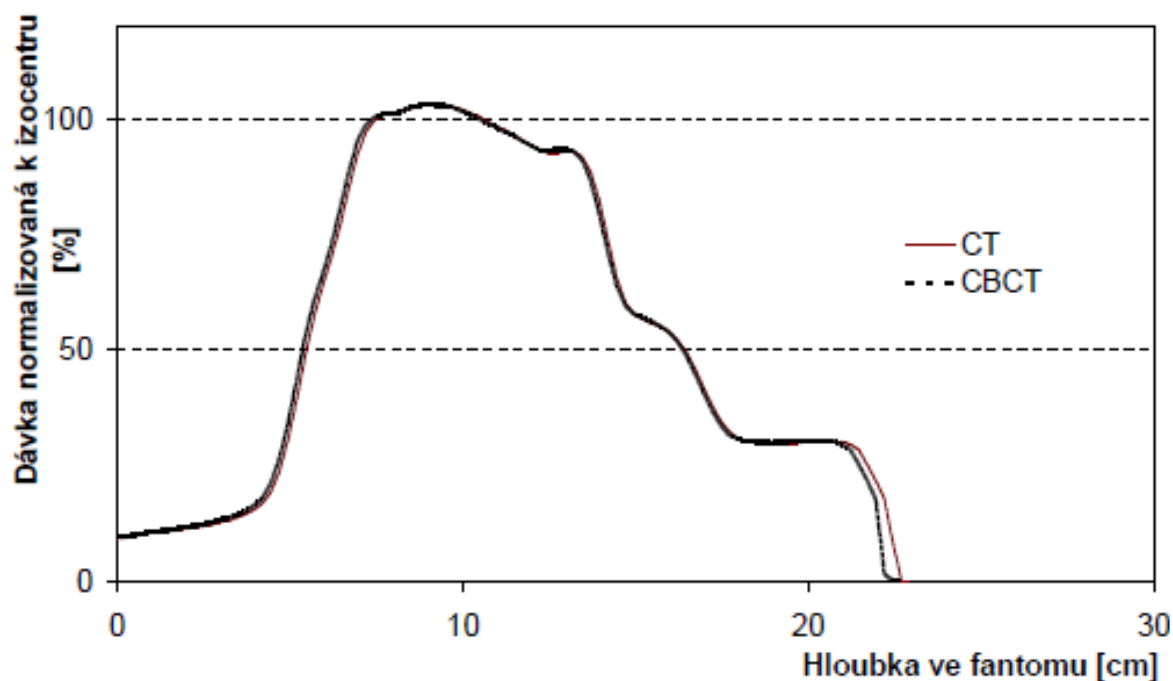
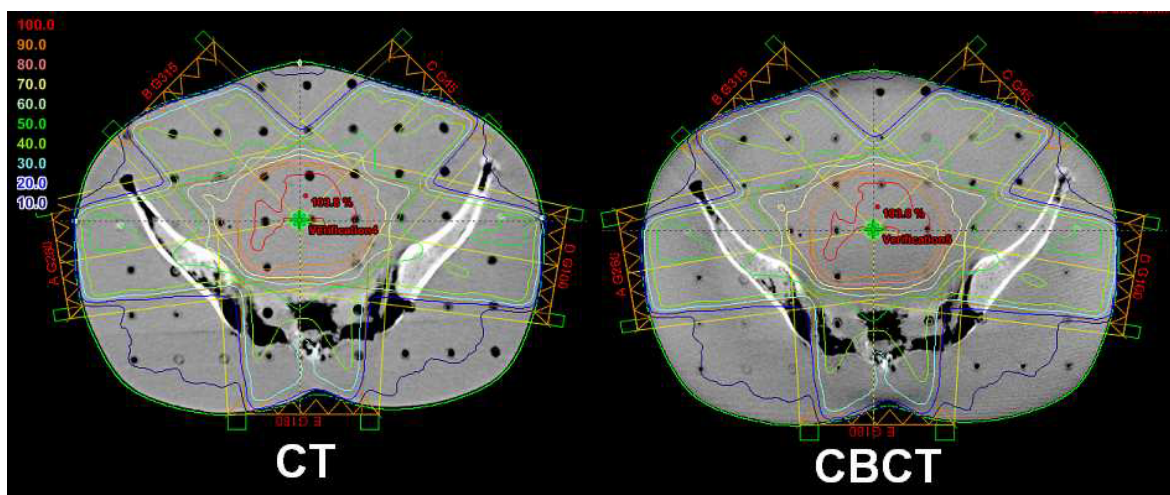
Obrázek 13. Místa porovnání Hounsfieldových jednotek pánevní části antropomorfního RANDO® fantomu. Převzato z Grepl (2010).



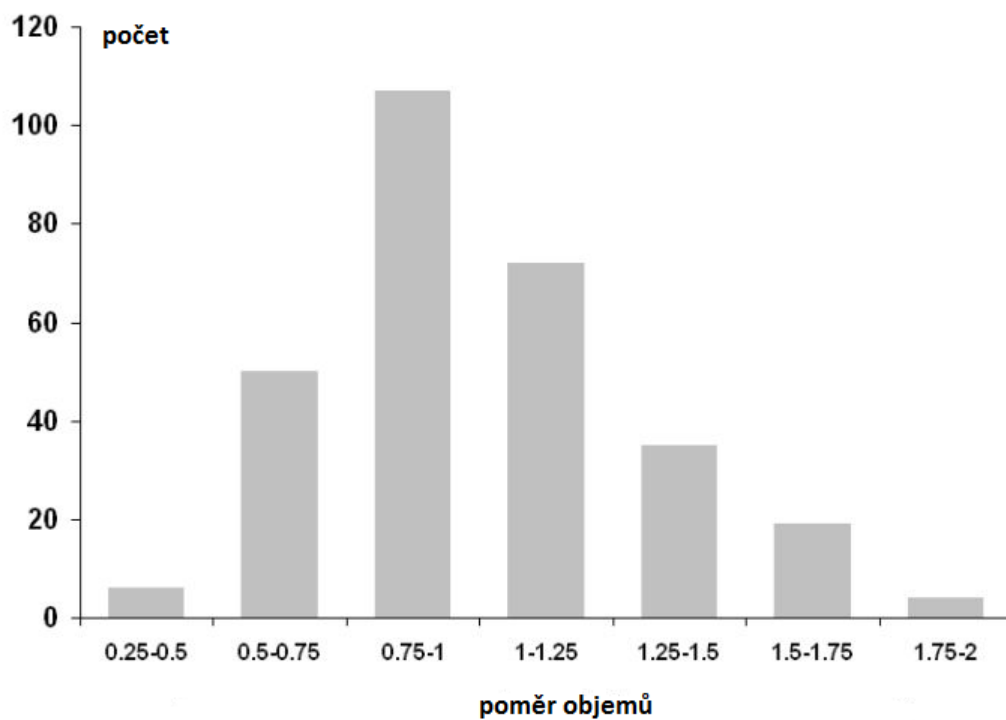
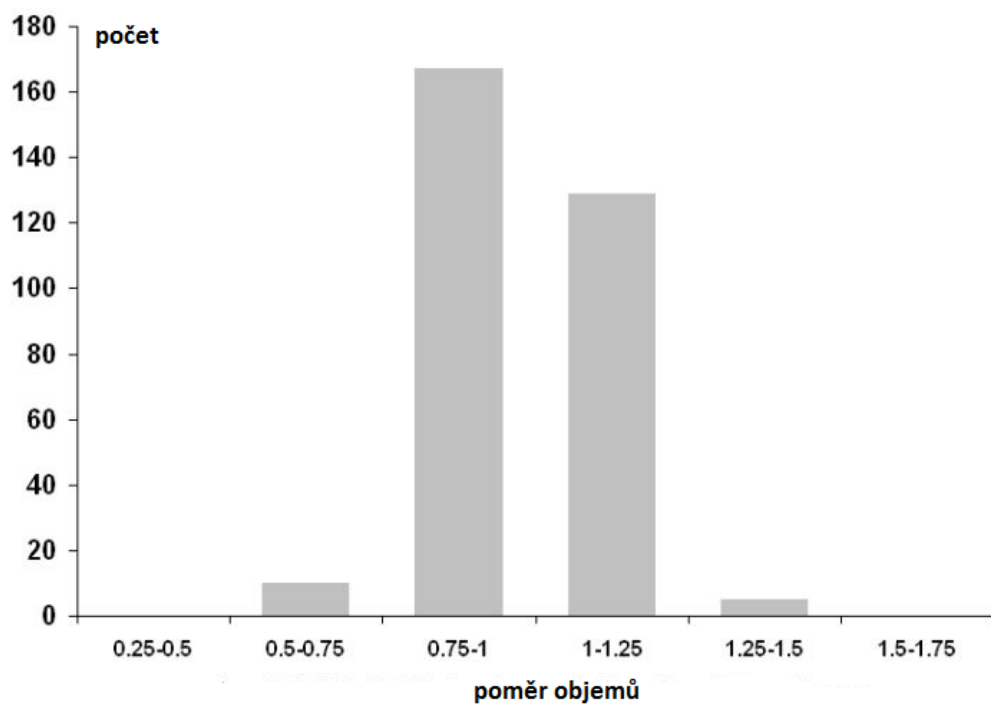
Obrázek 14. Dávkové distribuce homogenního ozařovacího pole o velikosti 10 x 10 cm v antropomorfním RANDO® fantomu. Nahoře – vlevo výpočet na plánovacím CT, vpravo výpočet na CBCT. Dole porovnání dávkových profilů na centrální ose svazku (shora od vstupu svazku do fantomu po výstup svazku ven z fantomu). Převzato z Grepl (2010).



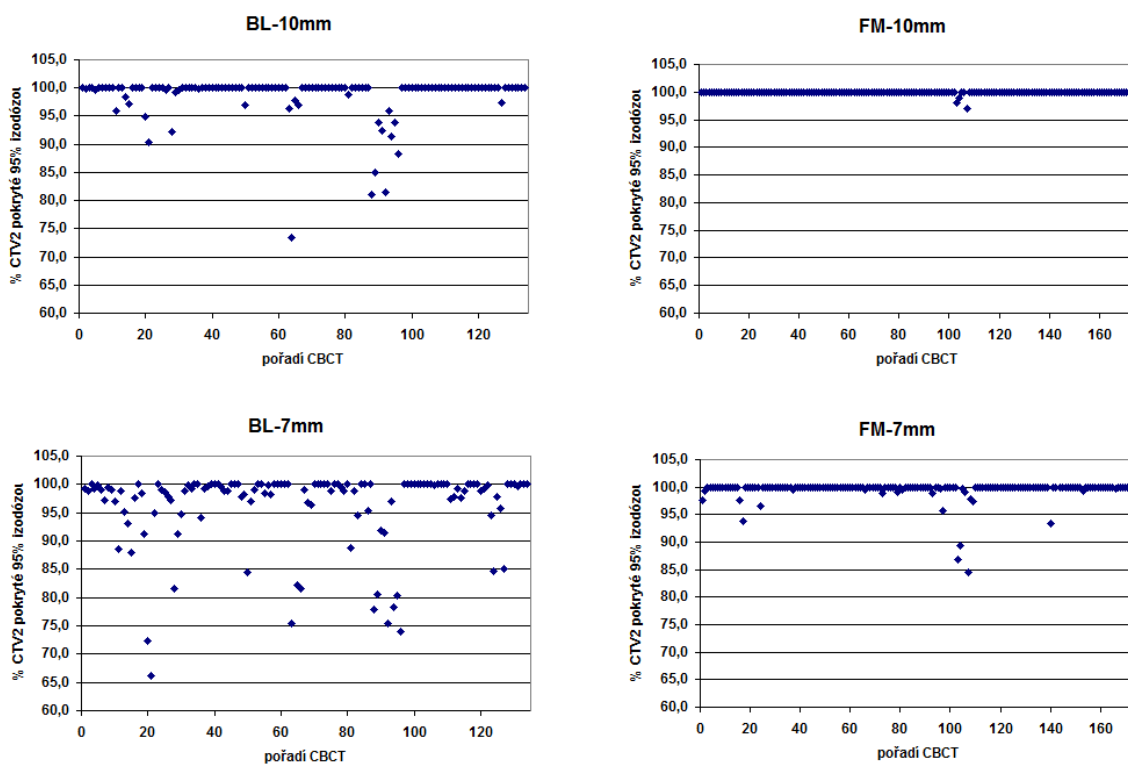
Obrázek 15. Dávkové distribuce IMRT ozařovacích plánů v antropomorfním RANDO® fantomu. Nahoře – vlevo výpočet na plánovacím CT, vpravo výpočet na CBCT. Dole porovnání dávkových profilů podél stejné osy jako na Obrázku 14. Převzato z Grepl (2010).



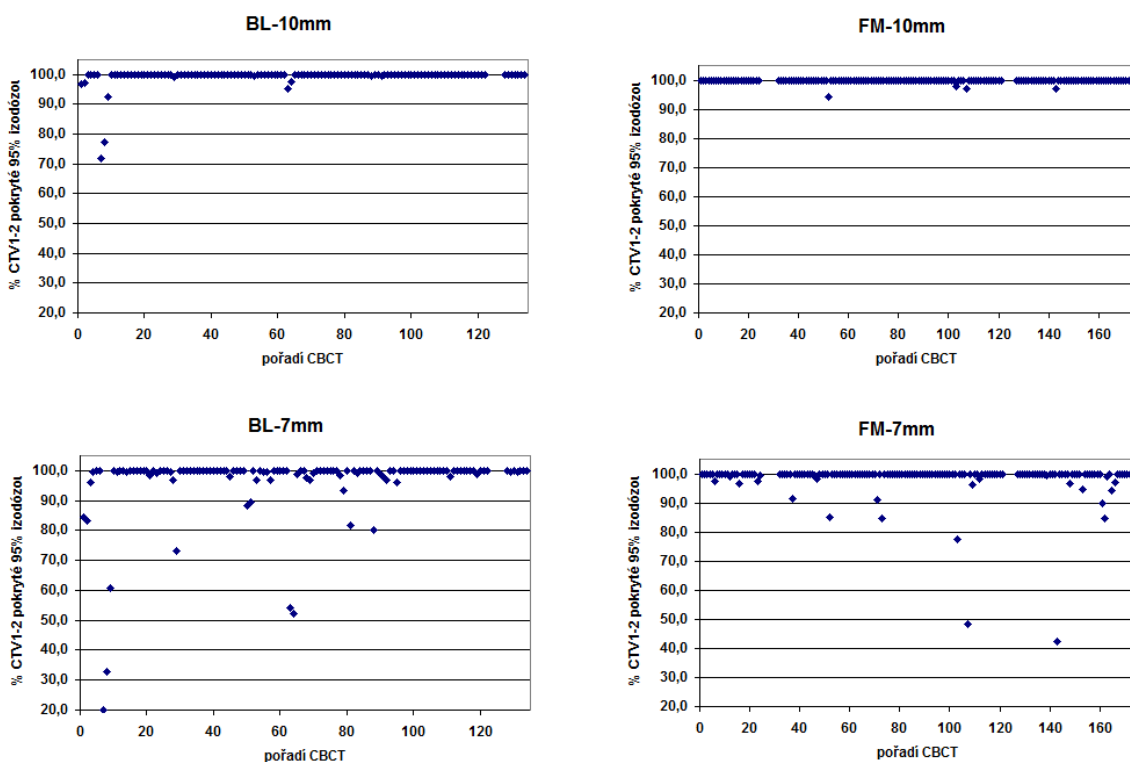
Obrázek 16. Histogramy poměrů objemů zakreslených v CBCT vzhledem k objemu zakresleném v plánovacím CT – nahoře pro prostatu (CTV2), dole pro semenné vajíčky (CTV1-2).



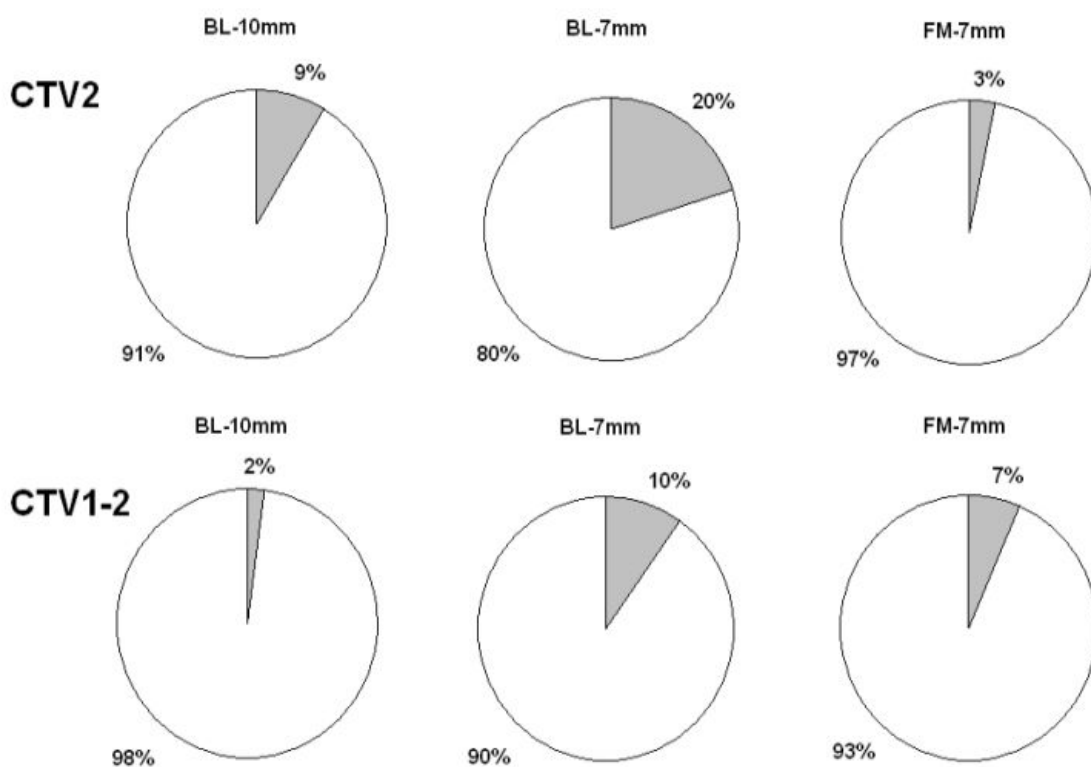
Obrázek 17. Pokrytí prostaty (CTV2) 95 % předepsané dávky. Na svislé ose je vždy procento objemu CTV2 pokryté 95% izodózou. Vlevo skupina pacientů nastavovaných na kosti, vpravo skupina pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery. Nahoře ozařovací plány s lemem 10 mm, dole alternativní plány předpokládající lem 7 mm.



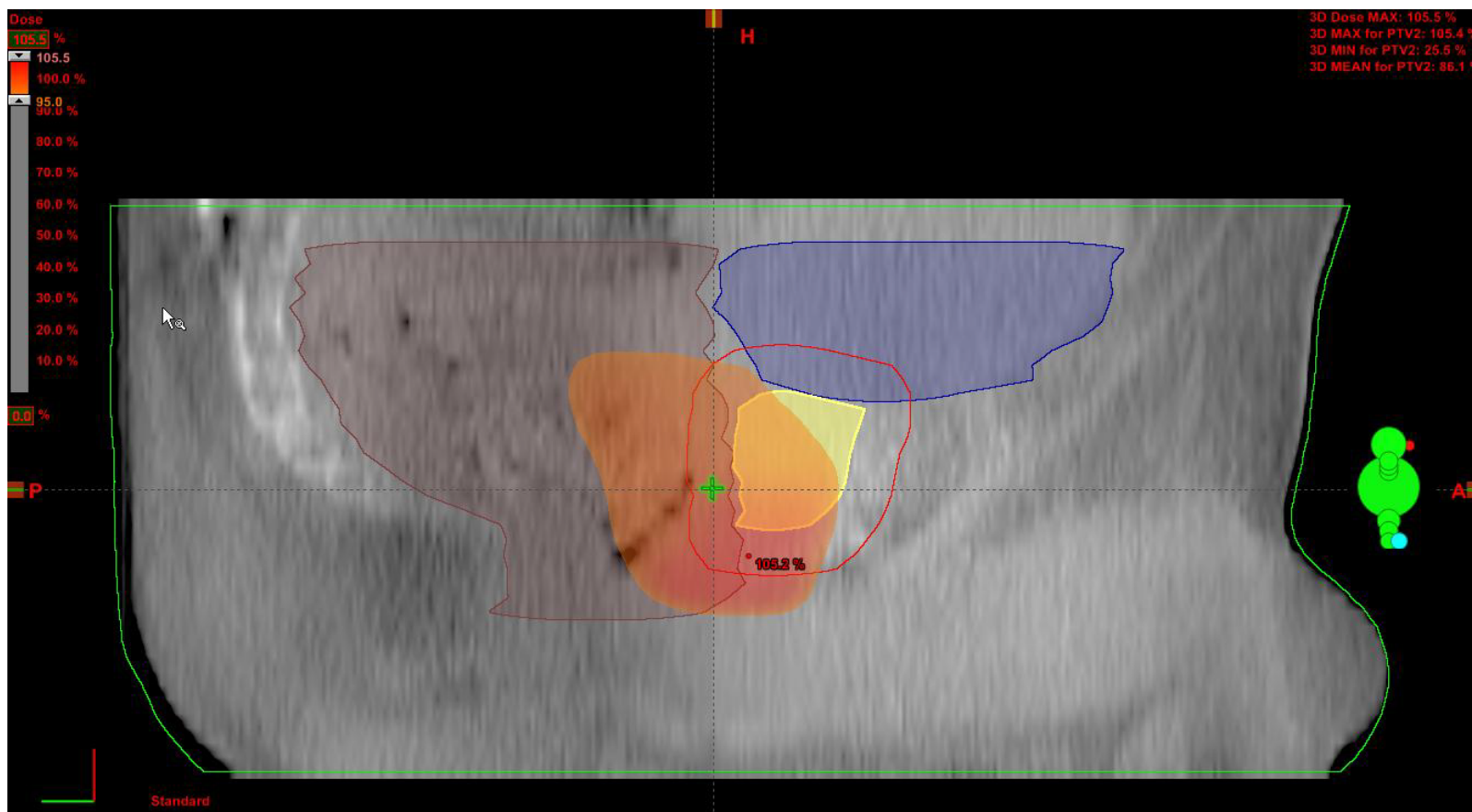
Obrázek 18. Pokrytí semenných váčků (CTV1-2) 95 % předepsané dávky. Na svislé ose je vždy procento objemu CTV1-2 pokryté 95% izodózou. Vlevo skupina pacientů nastavovaných na kosti, vpravo skupina pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery. Nahoře ozařovací plány s lemem 10 mm, dole alternativní plány předpokládající lem 7 mm.



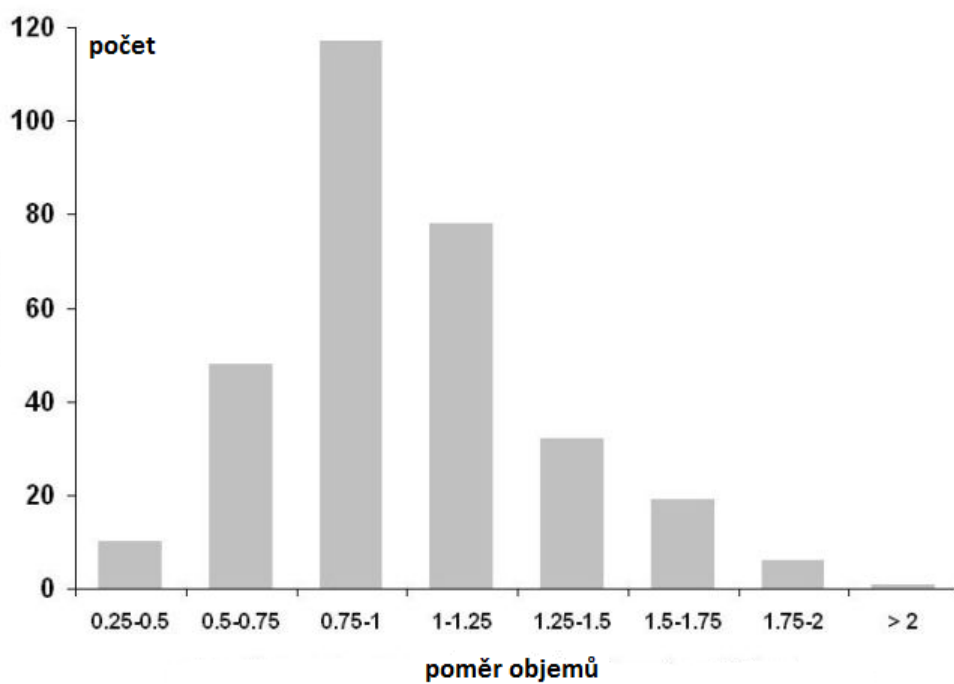
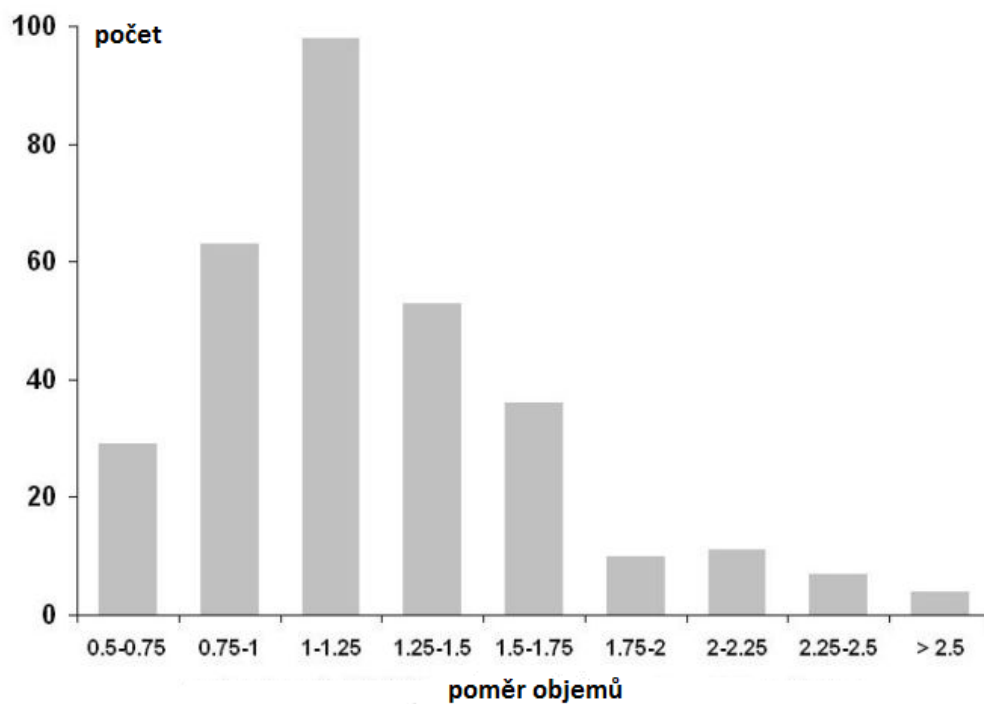
Obrázek 19. Podíl rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování cílových objemů – šedá výseč. Horní řada reprezentuje prostatu (CTV2), dolní řada semenné vajíčky (CTV1-2). Porovnání nastavení na kosti s lemem 10 mm (BL-10mm), nastavení na kosti s lemem 7 mm (BL-7mm) a nastavení na implantované kontrastní markery s lemem 7 mm (FM-7mm).



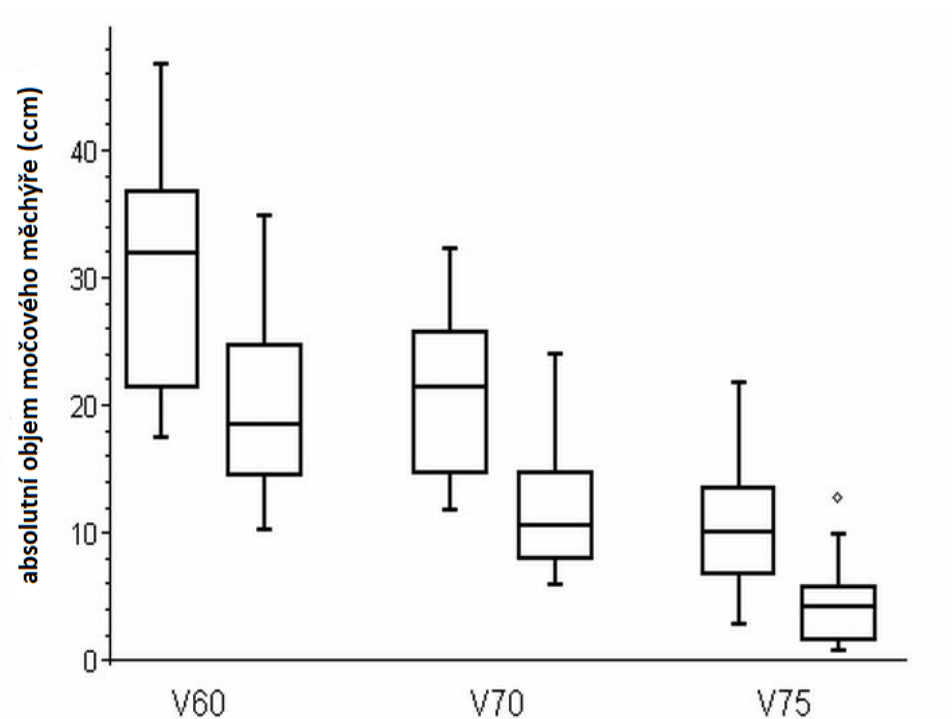
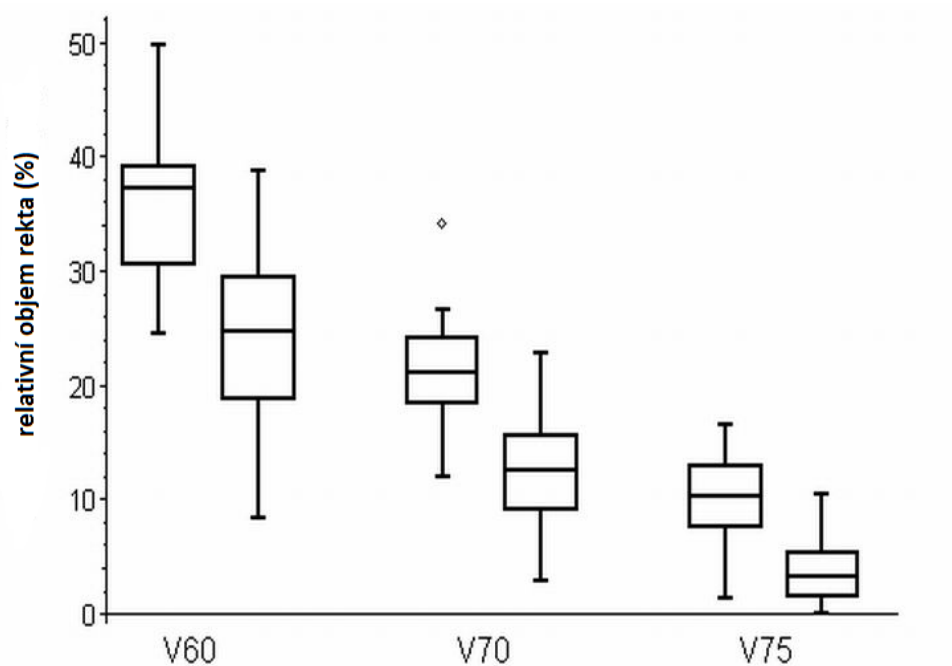
Obrázek 20. Ilustrace situace, kdy nadměrná náplň rekta způsobuje vytlačení prostaty z ozařovaného objemu (oranžovočervené pole, odpovídající poloze PTV2 na plánovacím CT) – rekonstrukce dávkové distribuce na aktuálním CBCT. Žlutě prostata (CTV2), červená kontura prostata s lemem 10 mm (PTV2), hnědě rektum, modře močový měchýř.



Obrázek 21. Histogramy poměrů objemů kritických orgánů zakreslených v CBCT vzhledem k objemu zakresleném v plánovacím CT – nahoře pro rektum, dole pro močový měchýř.



Obrázek 22. Objemy rekta (nahore) a močového měchýře (dole), ozářené dávkou převyšující 60 Gy, 70 Gy a 75 Gy v ozařovacích plánech vypočtených s lemem 10 mm (vlevo) a s lemem 7 mm (vpravo). Krabíčky reprezentují dolní a horní kvartil, příčka medián. Svislé úsečky reprezentují rozsah dat, nejvýše však do 3/2 mezikvartilového rozpětí. Odlehle hodnoty, vzdálenější více než 3/2 mezikvartilového rozpětí od dolního, resp. horního kvartilu, jsou zobrazené jako body.



Obrázek 23. Porovnání kvality obrazu plánovacího CT (vlevo) a CBCT (vpravo). Žlutá kontura reprezentuje prostatu (CTV2), oranžová semenné vajíčky (CTV1-2), hnědá rektum, modrá močový měchýř v transverzálním řezu (horní část) a v sagitálním řezu (dolní část).

