

Oponentský posudek na doktorandskou práci Dr. Martina Doležela:  
**Využití simultánního integrovaného boostu v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty**

Newcastle upon Tyne 06.10.2010

Vypracoval: Doc. MUDr. Josef Kovařík, PhD.

1. Úvod – vyjádření k tématu práce
2. Hodnocení struktury práce
3. Hodnocení kapitoly II. Radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty
4. Hodnocení kapitoly III. Východiska a cíle
5. Hodnocení kapitoly IV. Materiál a metody
6. Hodnocení výsledků práce (kapitola V.)
7. Závěr

### **1. Úvod**

Vzhledem k faktu, že karcinom prostaty je nejčastěji se vyskytující karcinom u mužů (incidence před 100/100 000 mužů), je téma práce vysoce aktuální. Radioterapie zevním svazkem je jedna ze základních terapeutických metod a eskalace léčebné dávky je kontinuální proces.

Jakákoliv úprava dávkového režimu by měla být podložena eskalační studií s pečlivým vyhodnocením terapeutického výsledku a toxických projevů léčby dle mezinárodně standardizovaných škál. Předložená práce je příkladem takové studie.

### **2. Hodnocení struktury práce**

Celá práce včetně obrazové dokumentace je prezentována na 104 stranách. Vlastní text zabírá 44 stran. Na text navazuje seznam zkratk na 3 stranách a rozsáhlý přehled literatury s 143 odkazy na 16 stranách. Seznam literatury by se mohl zdát až příliš rozsáhlý, veškeré odkazy jsou ovšem naprosto relevantní a mají své opodstatnění. Svědčí o kandidátově hluboké znalosti problematiky.

Nejdůležitější údaje jsou na stranách 70 až 76, kde se nacházejí charakteristiky souboru, použité skórovací škály, analýza toxicity a výsledků. Tyto představují esenci práce – jsou dobře přehledné, jednoduché, jejich prostudování zabere několik minut a čtenáři podají téměř veškeré informace.

Další obrazová dokumentace je prezentována na 30 stranách. Ta už má význam pouze pro radiačního onkologa, který se specializuje na terapii tumorů prostaty a zabývá se konturováním a hodnocením dose-volume histogramů.

### **3. Hodnocení kapitoly II. Radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty**

Těchto 16 stran je v podstatě přehledem vývoje (technologické progresy) podložené rozsáhlou literaturou. Přehled studií je relevantní.

Dovolím si poukázat na malou nepřesnost, resp. nepochopení funkce CT u helikální tomoterapie. Celý systém je postaven na jednom „short gantry“ lineárním akceleratoru (6 MV Siemens, který rotuje na kruhovém gantry SAD 85cm), který plní funkci jak diagnostickou, tak terapeutickou. Jde o opravdu geniální řešení, kdy šířku svazku nastavujeme konstantně na 1, 2.5 nebo 5cm, ovšem laterálně je svazek modulován binárním mnoholistovým kolimátorem, který se každý skládá z 64 listů tloušťky 0.625cm (projektované v izocentru). Systém tedy není ekvivalentní urychlovači s OBI, kde je na gantry instalována kilovoltážní „rentgenka“. U tomoterapie je tedy k dispozici pouze megavoltážní CT, které sice nemá takovou rozlišovací schopnost, jako kilovoltážní CT, ale pro potřeby IGRT je dostačující.

### **4. Hodnocení kapitoly III. Východiska a cíle**

Na 3 stranách autor prezentuje pracovní hypotézu. Cíle studie jsou stanoveny v osmi bodech zcela přehledně.

### **5. Hodnocení kapitoly IV. Materiál a metody**

Autor charakterizuje skupinu 52 pacientů léčených technikou simultánního integrovaného boostu

dávku 82Gy na oblast prostaty a 73.8Gy na oblast semenných váčků (INRT/SIB 83).

Taktéž charakterizuje skupiny pacientů použité pro porovnání – a) 3D-CRT (94 pacientů, a b) IMRT 78 (138 pacientů).

Definuje vstupní kritéria, požadovaná stagingová vyšetření, režim léčebného sledování se statistickým vyhodnocením.

## **6. Hodnocení kapitoly V. Výsledky**

Vzhledem k faktu, že hlavním cílem práce je vyhodnocení rozdílů v pozdní toxicitě, je minimální čas léčebného sledování plně dostačující. Tři porovnávané skupiny pacientů jsou velmi podobné ve všech charakteristikách, způsob konturování byl identický.

Rozdíl v toxicitě nebyl statisticky signifikantní, použití Cox-Mantel testu je vhodné, v podobných pracích je jeho použití zcela běžné.

## **7. Závěr**

Jde o přehlednou a vysoce praktickou práci dobře vyhodnocující efekt eskalace dávky záření v terapii karcinomu prostaty.

Práce prokazuje, že technika simultánního integrovaného boostu dávkou 82Gy na oblast prostaty a 73.8Gy na oblast semenných váčků nezvyšuje toxicitu léčby a je dobře použitelná. Terapeutický výsledek vzhledem ke krátké době léčebného sledování není relevantní a ani není cílem práce.

Cílem práce je vyhodnocení vedlejších účinků léčby, které je provedeno naprosto precizně dle mezinárodně standardizovaných škál. Konstatování, že rozdíl v toxicitě není statisticky signifikantní ve třech sledovaných skupinách, je nenapadnutelný.

Doporučuji tímto práci Dr. Martina Doležela: Využití simultánního integrovaného boostu v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty k obhajobě.

## **Doporučení:**

Pro další výzkum doporučuji při dávkách vyšších než 74Gy zavedení denní IGRT s fiduciálními markery. K dispozici je rozsáhlá literatura, především práce Kupeliana (J Radiat Oncol Biol Phys 2005), Pouliota (J Radiat Oncol Biol Phys 2003), Litzemberga (J Radiat Oncol Biol Phys 2002), Poggiho (J Radiat Oncol Biol Phys 2003) dokazující nestabilitu pozice prostaty vzhledem ke kostním strukturám.

Sám mám osobní zkušenost s terapií 130 pacientů s karcinomem prostaty léčených se zavedenými třemi fiduciálními markery s denním IGRT pomocí kilovotážního OBI ve dvou projekcích. Rozdíly jsou zřejmě především v longitudinální ose (kraniokaudální), kdy jsem pozoroval deviaci větší než 5mm u 70% pacientů.

Interfrakční rozdíly takového rozsahu nelze ignorovat a denní IGRT musí být součástí terapie.

Vývoj jde jasně tímto směrem a v současné době můžeme interfrakční nepřesnosti v podstatě eliminovat. Použití transabdominální sonografie se opouští a fiduciální markery jsou suverenní metodou. V posledních letech se objevují první zprávy o pokusech eliminovat intrafrakční interval – viz práci William Beaumont Hospital (Willoughby TR, Kupelian PA Pouliot J et al.: Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization systém in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:528-534).

Dr. Josef Kovarik, PhD  
Consultant in Oncology  
Northern Centre for Cancer Treatment  
Freeman Hospital  
High Heaton  
Newcastle upon Tyne  
NE7 7DN  
United Kingdom