

SROVNÁNÍ AKUTNÍ TOXICITY TROJROZMĚRNÉ KONFORMNÍ ZEVNÍ RADIOTERAPIE A KOMBINACE ZEVNÍ RADIOTERAPIE S VYSOKODÁVKOVANOU (HDR) BRACHYTERAPIÍ U LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL EXTERNAL RADIOTHERAPY VERSUS THE COMBINATION OF EXTERNAL RADIOTHERAPY WITH HIGH-DOSE RATE BRACHYTHERAPY IN LOCALIZED CARCINOMA OF THE PROSTATE: COMPARISON OF ACUTE TOXICITY

SOUMAROVÁ R.¹, HOMOLA L.¹, ŠTURSA M.², PERKOVÁ H.¹

¹ONKOLOGICKÉ CENTRUM J.G. MENDELA NOVÝ JIČÍN

²UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE NOVÝ JIČÍN

Souhrn

Úvod: Radioterapie patří mezi základní léčebné metody v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. S použitím nejmodernějších metod můžeme dosáhnout zvyšování dávky v oblasti prostaty a současně nižší ozáření kritických orgánů, zejména rekta. Dostatečně vysoká dávka záření je předpokladem úspěšné léčby. Vedle lokální kontroly onemocnění a celkového přežití pacientů musíme klást velký důraz na možné akutní a pozdní nežádoucí účinky léčby zářením, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života. **Metoda.** Nerandomizovaná, prospektivní studie, která srovnávala akutní genitourinární a gastrointestinální toxicitu pacientů ozařovaných pro lokalizovaný karcinom prostaty T1c-T3a (TRT+BRT). Všichni pacienti podstoupili konformní zevní radioterapii na oblast pánve nebo prostaty a semenných váčků v dávce 45-50,4 Gy. Brachyterapie byla provedena ve dvou frakcích ve 3. a 5. týdnu zevní radioterapie v dávce 8 Gy na frakci technikou intersticiální transperineální aplikace s použitím Iridia 192. Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle vstupního PSA, Gleason skóre a T klasifikace: samostatná zevní RT versus kombinace zevní RT a BRT - skupina nízkého rizika (43,9 % x 27,5 %), středního rizika (26,3 % x 35 %) a vysokého rizika rekurence (29,8 % x 37,5 %). Průměrný věk ve skupině TRT byl 69,6 let, ve skupině TRT+BRT 68, 7 let. Hormonální manipulace byla provedena ve skupině TRT u 36, 8 %, ve skupině TRT+BRT 42,5 %. U každého pacienta jsme hodnotili dose volume histogram (DVH), dávku na přední stěně rekta. U každé implantace jsme vyhodnotili parametry kvality včetně maximální dávky na uretru a rektum dle vypočtených i naměřených hodnot. U všech pacientů jsme hodnotili akutní toxicitu léčby dle RTOG kritérií. Všichni pacienti před a po léčbě vyplňovali IPSS dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů. **Výsledky:** TRT - Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 20 mužů (35,1 %), stupně 2 u 13 - 22,8 % pacientů. Stupně 2-3 byla zaznamenána u jednoho pacienta - 1,7 %. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána u 31 pacientů (54,4 %). Stupeň jedna jsme mohli vyhodnotit u 16 mužů - 28, 1 %, stupeň dvě u 10 - 17,5 % a stupeň 3 u 5 pacientů - 8,8 %. TRT+BRT - Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 37,5 %, stupně 2 u 15 % pacientů. U jednoho pacienta si retence vyžádala nutnost provedení epicystostomie. K úpravě symptomů spojených s léčbou došlo dle mezinárodního skóre prostatických symptomů u většiny pacientů (90 %) do jednoho měsíce od skončení léčby. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána pouze stupně 1 u 40 % pacientů.

Závěr: Ve srovnání s kombinovanou radioterapií se stupeň jedna vyskytl u stejného procenta mužů (35,1 % x 37,5 %). Stupeň dvě genitourinární toxicity dle RTOG kritérií byl vyšší ve skupině s TRT (22,8 % x 15 %). Vyšší toxicita - grade 3 a 4 - se vyskytla v obou skupinách pouze u jednoho pacienta. Ve srovnání s kombinovanou léčbou (TRT+BRT) se vyskytla gastrointestinální toxicita u vyššího procenta pacientů (40 % x 54,4 %) . V rameni se zevní RT byla též zaznamenána GI toxicita stupně 2 a 3, která se u kombinované radioterapie (TRT+BRT) nevyskytla. V souboru jsme prokázali velmi dobrou toleranci kombinované zevní radioterapie a HDR brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty . Akutní toxicita byla nízkého stupně a kvalitu života prakticky neovlivňovala. Jako rizikové faktory pro genitourinární toxicitu jsme vyhodnotili objem prostaty a pro gastrointestinální toxicitu především kombinaci s ozářením pánve a hormonální léčbou. Kombinace zevní RT a BRT má nižší výskyt akutní gastrointestinální toxicity než samostatná zevní radioterapie.

Summary

Introduction: Radiotherapy represents one of the basic therapeutic methods in treatment of localized carcinoma of the prostate. The current methodology allows us to increase the irradiation dose to the prostate while lowering the dose distributed to critical organs, particularly the rectum. Optimal irradiation dose is the cornerstone of a successful treatment. Along with local control of the disease and overall survival of the patient, possible acute and long-term side effects need to be monitored very closely, as they markedly influence the quality of the patient's life. **Methods:** A non-randomized prospective study comparing the acute genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients irradiated for localized carcinoma of the prostate between August 2004 and July 2005. 57 patients treated with conformal external radiotherapy alone represented the first treatment arm (EBRT arm). In the second treatment arm a combination of external radiotherapy and high-dose rate (HDR) brachytherapy (BRT) was employed in 40 patients with localized prostate carcinoma, T1c- T3a (EBRT+BRT arm). All patients underwent conformal external radiotherapy to the pelvic region or the area of prostate and seminal vesicles in the dose of 45 - 50.4 Gy. Brachytherapy in the EBRT+BRT arm was applied in two fractions during the 3rd and the 5th week of external radiotherapy at a dose of 8 Gy per fraction using the interstitial transperineal application technique with Iridium-192 source. Based on the initial PSA levels, Gleason score, and T classification, patients were divided into three groups according to the relapse risk: low risk group (43.9% of the EBRT arm vs. 27.5% of the EBRT+BRT arm, respectively), medium risk group (26.3% vs. 35.0%), and high risk group (29.8% vs. 37.5%). Average age was 69.9 years in the EBRT arm, and 68.7 years in the EBRT+BRT arm. Hormonal manipulation was performed in 36.8% of the EBRT arm, and in 42.5% of the EBRT+BRT arm. The dose volume histogram (DVH) and dose to the anterior rectal wall were evaluated in each patient. Parameters describing the quality of the distribution including the maximum dose to the urethra and rectum were evaluated based on both the calculated and the measured values. Acute toxicity of the treatment was evaluated according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria in all patients. Every patient filled out the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire both prior to and following the treatment. **Results:** *EBRT arm:* Acute grade 1 genitourinary (GU) toxicity was recorded in 20 patients (35.1%), grade 2 in 13 patients (22.8%), and grade 2-3 in one patient (1.7%). Acute gastrointestinal (GI) toxicity was experienced by 31 patients (54.4%), evaluated as grade 1 toxicity in 16 patients (28.1%), grade 2 in 10 patients (17.5%), and grade 3 in 5 patients (8.8%), respectively. *EBRT+BRT arm:* Acute grade 1 GU toxicity was recorded in 37.5%, and grade 2 in 15% of the patients. In one patient an epicystostomy was performed due to retention. Symptoms in connection with the treatment subsided within one month from therapy in majority of the patients (90%) according to the IPSS. Only grade 1 acute GI toxicity was recorded in 40% of the patients treated in the EBRT+BRT arm. **Conclusion:** Acute grade 1 GU toxicity was experienced by a similar percentage of patients in both treatment arms (35.1% vs. 37.5%). Acute grade 2 GU toxicity according to the RTOG criteria was more frequent in the EBRT arm over the EBRT+BRT arm (22.8% vs. 15%, respectively). Higher acute genitourinary toxicity - grade 3 or 4 - was recorded only in one patient per each treatment arm. Acute GI toxicity was more frequent in the EBRT arm over the EBRT+BRT arm (54.5% vs. 40%). Higher acute GI toxicity - grade 2 and 3 - was only observed in the EBRT arm, not in the EBRT+BRT arm. In our group of patients we demonstrated a very good tolerance of the combined external radiotherapy plus HDR brachytherapy treatment in carcinoma of the prostate. The acute toxicity observed was of low grade and had practically no influence on the quality of life. The size of the prostate was evaluated as the main risk factor for genitourinary toxicity, while the combination of pelvic irradiation with hormonal therapy was assessed as the main risk factor for gastrointestinal toxicity. The combination of external radiotherapy with BRT resulted in a lower incidence of gastrointestinal toxicity than external radiotherapy alone.

Key Words: conformal external radiotherapy, high-dose rate (HDR) brachytherapy, localized carcinoma of the prostate, acute toxicity

Úvod

Mezi základní léčebné modalitty lokalizovaného karcinomu prostaty patří vedle radikální prostatektomie kurativní radioterapie. Radioterapie prodělala v posledních dvaceti letech obrovský pokrok - postupný vývoj od jednoduchých ozařovacích technik s použitím kobaltových ozařovačů až po dnešní vysoce konformní trojrozměrnou radioterapii. Konformní radioterapie umožní ozaření prostaty a semenných váčků vyšší dávkou při menším zatížení okolních zdravých tkání - zejména rekta a močového měchýře. Právě dostatečně vysoká dávka záření je předpokladem úspěšné léčby (1). Vedle lokální kontroly onemocnění a celkové přežití pacientů musíme klást

velký důraz na možné akutní a pozdní nežádoucí účinky léčby zářením, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života.

Možnost eskalace dávek záření a nízká toxicita léčby je důvodem pro zařazení brachyterapie do léčby lokalizovaného karcinomu prostaty.

Výhodou brachyterapie je možnost aplikace vysokých dávek záření v oblasti cílového objemu (národu) s prudkým poklesem dávky do okolí. Zejména zatížení stěny rekta je relativně nízké. Přínos vyšších dávek záření na biochemickou kontrolu onemocnění a specifické přežití byl již prokázán i ve studiích s delší dobou sledování (2). V brachyterapii karcinomu prostaty je možné využít permanentní implantaci jódu I¹²⁵ nebo

Tab. č. 1: Protokol léčby pro kombinaci zevní RT a BRT

<i>Riziko rekurence</i>		<i>TRT</i>	<i>BRT</i>
Skupina s nízkým rizikem <i>T1a – T2a</i> <i>+ GS ≤ 6</i> <i>+ PSA ≤ 10</i>	PTV	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	6 izocentrických polí- konformní RT	intersticiální dočasná implantace
	dávka	45 Gy v 25 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
Skupina se středním rizikem <i>T2b</i> <i>nebo GS = 7</i> <i>nebo PSA 10 -20</i>	PTV	prostata + semenné váčky + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	6 izocentrických polí- konformní RT	intersticiální dočasná implantace
	dávka	50.4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
Skupina s vysokým rizikem <i>GS > 7</i> <i>nebo PSA > 20</i> <i>nebo T2c</i>	PTV	pánev	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	box	intersticiální dočasná implantace
	dávka	50.4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
	+ hormonální manipulace		

Tab. č.2: Protokol léčby pro samostatnou konformní zevní radioterapii

Postup dle prognostických skupin (vstupní hodnota PSA, GS, klinické stádium)		
1/ Nízké riziko rekurence <i>T1-T2a + PSA <10 + GS ≤6</i>		
1. fáze	PTV 1	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem
	dávka	50 Gy/25 fr.
2. fáze	PTV 2	prostata + bezp. lem
	dávka	20 -22 Gy/ 10-11 fr.
	technika	6 polí – konformní RT IMRT
Celková dávka 70-72 Gy , dle zatížení stěny rekta úprava lemu MLC		
2/ Střední riziko rekurence <i>T2b+T2c nebo GS 7 nebo PSA 10-20</i>		
1. fáze	PTV 1	prostata + SV + bezpečnostní lem
	dávka	50 Gy / 25 fr.
2. fáze	PTV 2	prostata + bezpečnostní lem
	dávka	24-26 Gy/12-13 fr.
	technika	IMRT (v 1 nebo 2 fázích dle velikosti a uložení SV) (konformní RT- 6 polí dávka maximálně 74Gy)
Celková dávka 74-76 Gy (při neakceptovatelném zatížení stěny rekta snížení dávky, vždy preferovat IMRT techniku)		
3/ Vysoké riziko rekurence <i>T3a (T2c-viz výše) nebo GS 8-10 nebo PSA > 20</i> + velmi vysoké riziko rekurence <i>T3b, T4</i>		
TRT + androgenní deprivace		
1. fáze	PTV 1	malá pánev
	technika	box
	dávka	45 Gy / 25 fr.
2. fáze	PTV 2	prostata + semenné váčky + bezpečnostní lem /viz dále/
	technika	6 polí – konformní RT
	dávka	10 Gy/ 5 fr.
3. fáze	PTV 3	prostata
	technika	6 polí- konformní RT
	dávka	18- 20 Gy/ 9-10 fr.
Celková dávka 73-75 Gy (korekce dávky dle zatížení rekta)		

palladia Pd¹⁰³ (LDR implantaci) nebo intersticiální dočasnou implantaci (HDR brachyterapii) s iridiem Ir¹⁹². Srovnání samostatné LDR a HDR implantace uveřejnil Grills (3). Toxicita byla nižší u pacientů s HDR brachyterapií.

Brachyterapii je možné použít samostatně nebo v kombinaci se zevní radio-terapií (4,5).

Cíl práce

V naší analýze jsme porovnali akutní toxicitu pacientů léčených konformní zevní radioterapií a skupiny pacientů, kteří byli léčeni kombinací konformní radioterapie a intersticiální konformní high dose rate (HDR) brachyterapií.

Pacienti byli léčeni dle protokolu uvedeného v tab. 1 a 2. Akutní genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI) toxicita byla hodnocena pomocí RTOG kritérií (tab. 3) (6) a na základě mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS dotazník). Za akutní toxicitu jsme považovali symptomy, které se objevily v průběhu léčby zářením nebo do 6 měsíců od skončení léčby. Tab.1,2,3

Materiál a metoda

Trojrozměrná konformní zevní radioterapie byla provedena s použitím lineárního urychlovače s energií brzdného záření 18 MeV v dávce 72-76 Gy (2 Gy/frakce). Předepsaná dávka byla specifikována dle ICRU doporučení (International Commission on Radiation Units and Measurements Report 29). Pro každý plán byl zhotoven dose volume histogram (DVH) a pečlivě byla sledována dávka na přední stěně rekta, resp. objem rekta, který obdrží dávku 60, 65, 70 a 75 Gy. Limity dávky pro možné zatížení rekta jsou uvedeny v tabulce 4. Technika konformní radioterapie sestávala ze 6 polí tvarovaných s použitím multileaf kolimátoru (obr.1). Pokud bylo indikováno ozáření celé pánve volili jsme nejdříve techniku 4 polí (BOX) s použitím multileaf kolimátoru a ve druhé fázi techniku 6 polí na oblast prostaty a semenných váčků.

Pacienti, kteří splňovali indikační kritéria pro intersticiální dočasnou HDR brachyterapii byli ozáření kombinací zevní konformní radioterapie a brachyterapií. Indikační kritéria a kontraindikace BRT jsou uvedeny v tab. 5. Brachyterapie byla provedena ve 3. a 5. týdnu zevní radioterapie s použitím afterloadingu s vysokým dávkovým příkonem (zdroj záření iridium Ir¹⁹²). Biologicky ekvivalentní dávka (BED) pro nádor, pokud počítáme poměr α/β 1,5, byla 89,5 Gy, pro late efekty při α/β 3 byla 65,6 Gy. V oblasti periferních laloků prostaty, kde se nádor

vyskytuje až v 75 % případů, byla dávka v rozmezí 150-200 % izodózy, čili BED pro tumor byla přes 200 Gy (obr. 2).

Vě spinální anestézii byly pod ultrazvukovou kontrolou aplikovány transperineálně do prostaty kovové jehly. Popis techniky aplikace byl již publikován (7).

K prevenci trombembolické nemoci byly u všech pacientů podány nízkomolekulární hepariny.

Tab. č. 3: Akutní toxicita dle RTOG

	<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>	<i>G4</i>
<i>GI</i>	Zvýšená frekvence nebo změna v konzistenci stolice nevyžadující medikaci nebo rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	Průjem vyžadující parasympatolytika, bolest vyžadující analgetika, hlenovitá sekrece nevyžadující vložky	Průjem vyžadující parenterální podporu, těžká hlenovitá sekrece nebo krvácení vyžadující vložky, napětí břicha, na RTG rozšířené střevní kličky	
<i>GU</i>	Častější močení nebo nykturie dvojnásobná ve srovnání s předléčebným stavem, dysurie, urgence nevyžadující medikaci	Frekvence močení nebo nykturie, která je méně častá než jednou za hodinu, dysurie, frekvence močení vyžadující lokální anestetika	Frekvence močení nebo nykturie, která je častější než jednou za hodinu, dysurie, bolest v pánvi vyžadující pravidelné podávání analgetik, větší hematurie	Hematurie vyžadující transfúze, akutní močová obstrukce, ulcerace nebo nekróza

Grade 5 – fatální komplikace v důsledku léčby

Tab. č. 4: Doporučení pro přípustné hodnoty ozáření rekta ze zevní radioterapie

1. Kontura zevní stěny rekta v řezech 1 cm nad a 1 cm pod úrovní PVT
2. Hodnocení DVH
75 Gy < 15% objemu rekta – V15
70 Gy < 25% objemu rekta – V25 !
65 Gy < 35% objemu rekta – V35
60 Gy < 50% objemu rekta – V50
Pro rozvoj pozdních (late) efektů je rozhodující objem ozářený vysokou dávkou – 75 a 70 Gy.
3. Nutno provést také kontrolu ve 2D zobrazení
- maximum dávky musí být mimo oblast rekta
- v žádném řezu by neměla být dávkou 70 Gy ozářena více jak 1/3 obvodu stěny rekta

Tab. č. 5: Indikační kritéria a kontraindikace pro intersticiální HDR brachyterapii

Indikace	T1b – T3b jakékoliv gleason skóre PSA < 100 ng/ml bez postižení lymfatických uzlin N0 bez zdálených metastáz M0
Kontraindikace	objem prostaty dle TRUS > 60 cm ³ provedení TURP před méně než 6 měsíci vzdálenost rektum – prostata < 5mm v transverzálním řezu nemožnost litotomické polohy kontraindikace anestézie

U každé intersticiální aplikace jsme vyhodnocovali *parametry kvality* - maximální dávku v uretře, maximální dávku na přední stěně rekta, D90 - dávku, kterou obdrží 90 % objemu prostaty (je důležité sledovat, ve které části prostaty je dávka nižší). V100 - objem, který je pokryt 100 % izodózou, V150 - objem, který je pokryt 150 % izodózou. U každé implantace byl proveden dose volume histogram (DVH). Hodnoty vypočtené plánovací konzolou byly v uretře a rektu ověřovány in vivo dozimetrií. Pro močovou trubici jsme stanovili maximální dávku 125 % předepsané dávky na referenční izodóze, pro přední stěnu rekta dávku do 85 % referenční dávky. Tab. 4, obr. 1, 2

Soubor pacientů

Od srpna 2004 do června 2005 bylo dle našeho léčebného

protokolu ozářeno 40 pacientů s histologicky verifikovaným adenokarcinomem prostaty kombinací zevní radioterapie a brachyterapie. Ve stejném období bylo samostatnou zevní konformní radioterapií ozářeno 57 pacientů. Všichni pacienti měli provedená vstupní vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, PSA, Gleason skóre, transrektální sonografie, CT pánve, RTG plic, scintigrafie skeletu v případě PSA > 10 ng/ml, IPSS dotazník). Na základě těchto vyšetření byli zařazeni do skupin nízkého rizika, středního a vysokého rizika biochemické rekurence. Srovnání charakteristik souborů je uvedeno v tabulce č. 6. Pacienti léčení kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT): skupina nízkého rizika (11 pacientů - 27,5 %), středního (14 pacientů - 35 %) a vysokého rizika rekurence (15 pacientů - 37,5 %). Průměrný věk byl 68,7 let (55-77). Hormonální manipulace byla provedena u 17 pacientů - 42,5 % (15 ve skupině vysokého rizika a 2 ze skupiny středního rizika). Pacienti léčení samostatnou zevní RT (TRT): skupina nízkého rizika (25 pacientů - 43,9 %), středního rizika (15 pacientů - 26,3 %) a vysokého rizika rekurence (17 pacientů - 29,8 %). Průměrný věk byl 69,6 (57-82 let). Hormonální manipulace byla provedena u 21 pacientů - 36,8%. Každý pacient byl po skončení léčby pravidelně sledován urologem a radiačním onkologem v jednoměsíčních až tříměsíčních intervalech. Akutní genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI) toxicita byla hodnocena pomocí RTOG kritérií uvedených v tabulce č. 3.

Výsledky

Parametry kvality

U všech pacientů léčených kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT) jsme vyhodnotili dávku, kterou obdrží 90 % objemu prostaty (D90). V našem souboru byla D90 v průměru 7,24 Gy. (medián 7,22). Průměrný objem plánovacího cílového objemu (PTV - prostata+3 mm lem) byl 38,3 cm³ (medián 34,7 cm³). Průměrný objem, který byl ozářen 100 % izodózou byl 32,0 cm³ (medián 29,4 cm³). Objem, který byl ozářen 150 % izodózou byl v průměru 15,6 cm³ (medián 14,3 cm³). Maximální dávka v uretře vypočtená plánovacím systémem byla v průměru 9,8 Gy (medián 9,9 Gy) - 122,5 %. Průměrná dávka na uretru změřená pomocí in vivo dozimetrie byla 9,1 Gy (medián 9,4 Gy) - 113,7 %. Maximální dávka na rektum podle plánovacího systému - průměr 6,2 Gy (medián 6,3 Gy) - 78,7 %. Jedná se o dávku na nejventrálnější části stěny rekta při zavedené transrektální sondě. Dávka v rektu naměřená in vivo dozimetrií se pohybovala mezi 3-4 Gy, což je způsobeno měřením v lumen rekta a odstraněním sondy z rekta před vlastním zářením (po odstranění sondy je do rekta aplikován in vivo dozimetr). Parametry kvality jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Toxicita léčba

K akutním nežádoucím účinkům radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty patří zejména symptomy z oblasti genitourinárního a gastrointestinálního traktu.

Pacienti léčení brachyterapií před zahájením léčby vyplnili dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS

Tab. č. 6: Srovnání charakteristik souborů pacientů

Kombinace zevní RT a BRT		n	%	Zevní RT	n	%
Věk	≤60	2	5	≤60	7	12,3
	61-70	20	50	61-70	22	38,6
	>70	18	45	>70	28	49,1
PSA	≤10	14	35	≤10	27	47,4
	10-20	13	32,5	10-20	16	28,1
	>20	13	32,5	>20	14	24,5
Gleason score	<4	10	25	<4	13	22,8
	4-6	26	65	4-6	31	54,4
	≥7	4	10	≥7	6	10,5
				GS x	7	12,3
T stadium	T1c	11	27,5	T1c	18	31,6
	T2a-b	27	67,5	T2a-b	28	49,1
	T3a	2	5	T3	5	8,8
				T4	1	1,7
				Tx	2	3,5
IPSS skóre před RT	<15	38	95	<15		
	≥15	2	5	≥15		
IPSS skóre po RT	<15	31	77,5	<15		
	≥15	9	22,5	≥15		

Tab. č. 7: Parametry kvality u pacientů s HDR brachyterapií

	Průměr	Medián	% z <i>D_{ref}</i>
Objem PTV	38,34 cm ³	34,70 cm ³	
D 90	7,24 Gy	7,22 Gy	
V 100	32,00 cm ³	29,40 cm ³	
V 150	15,64 cm ³	14,34 cm ³	
D_{max} uretra – plánovací systém	9,81 Gy	9,90 Gy	122,5
D_{max} uretra – in vivo	9,13 Gy	9,42 Gy	113,7
D_{max} rektum – plánovací systém	6,18 Gy	6,30 Gy	78,7

Tab. č. 8: Frekvence akutní toxicity v souboru 40 pacientů léčebných kombinací zevní RT a BRT a 57 pacientů léčených samostatnou zevní konformní RT

	Kombinace zevní RT a BRT	Zevní konformní RT
GU toxicita		
Stupeň 1 (počet pac./%)	15/ 37,5	20/ 35,1
Stupeň 2	6/ 15	13/ 22,8
Stupeň 3	0	1/ 1,7
Stupeň 4	1/ 2,5	
GI toxicita		
Stupeň 1	16/ 40	16/ 28,1
Stupeň 2	0	10/ 17,5
Stupeň 3	0	5/ 8,8
Stupeň 4	0	
Jiné		
trombóza	1 / 2,5	

dotazník). 95 % pacientů z celého souboru mělo vstupní skóre menší než 15 (38 mužů). Jeden měsíc po skončení léčby mělo IPSS skóre menší než 15 77,5 % pacientů (31 mužů). Za další měsíc došlo k úpravě u 5 pacientů, do 6 měsíců u dalších 2 mužů. U žádného pacienta tedy nepřetrvávaly symptomy ovlivňující kvalitu života déle než 6 měsíců.

Akutní gastrointestinální a genitourinární toxicitu jsme hodnotili podle RTOG kritérií.

Pacienti léčení zevní RT (TRT): Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 20 mužů (35,1 %), stupně 2 u 13 - 22,8 % pacientů. Stupně 2-3 byla zaznamenána u jednoho pacienta - 1,7 %. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána u 31 pacientů (54,4 %). Stupeň jedna jsme mohli vyhodnotit u 16 mužů - 28,1 %, stupeň dvě u 10 - 17,5 % a stupeň 3 u 5 pacientů - 8,8 %.

Pacienti léčení kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT): Akut-

ní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 37,5 %, stupně 2 u 15 % pacientů. U jednoho pacienta si močová retence vyžádala nutnost provedení epicystostomie. K úpravě symptomů spojených.

s léčbou došlo dle mezinárodního skóre prostatických symptomů u většiny pacientů (90 %) do jednoho měsíce od skončení léčby. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána pouze stupně 1 u 16 mužů (40 %), stupně 2-4 u žádného pacienta z celého souboru. 24 pacientů (60 %) nemělo v průběhu radioterapie ani po jejím skončení žádné gastrointestinální potíže. Ke snížení gastrointestinální toxicity slouží vodní náplň mezi konečníkem a prostatou, která se po zavedení jehel odstraní (obr. 3). Jehly poté zafixují prostatu ve větší vzdálenosti od rekta.

Jeden pacient po první frakci brachyterapie prodělal hlubokou žilní trombózu a od druhé frakce brachyterapie bylo

ustoupeno, dávka byla doplněna ze zevní radioterapie.

Po výkonu se močový katetr extrahoval v průměru za 24-48 hodin, pouze u 2 pacientů bylo nutné opětovné provedení katetrizace. Příčinou byla právě objemnější prostata: 60, 48,5 cm³ dle plánovacího systému. Průměrný objem plánovacího cílového objemu (PTV) u pacientů s genitourinární toxicitou dvě a více byl 48,03 cm³ ve srovnání s 34 cm³ u pacientů s genitourinární toxicitou 1 nebo 0.

Akutní toxicita v obou souborech pacientů je uvedena v tabulce č. 8.

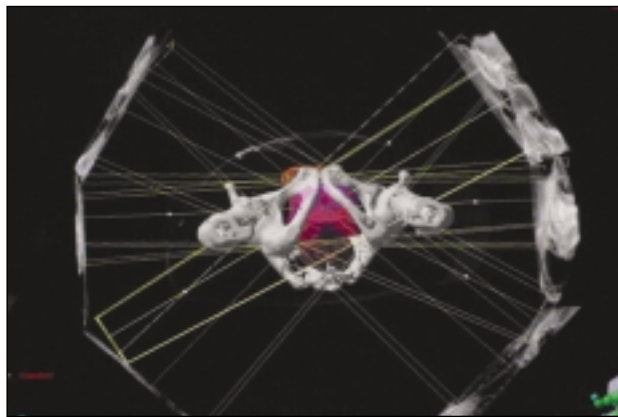
Diskuse

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty je stále třetí plochou mezi urology a radioterapeuty. Ještě v nedávné době technické vybavení radioterapeutických pracovišť nedovolovalo aplikaci dostatečně vysoké dávky záření, což často vedlo k selhání radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Konvenční radioterapie je výrazně omezena nežádoucími účinky ze strany okolních zdravých tkání a bez zvýšení toxicity je možné aplikovat dávku 65-70 Gy, což je dávka pro léčbu tumoru prostaty nedostatečná (8). Výsledky řady studií prokázaly, že existuje statisticky významný rozdíl v pětileté lokální kontrole onemocnění mezi nádory ozářenými dávkou menší a větší než 70 Gy (9,10,11,12,13).

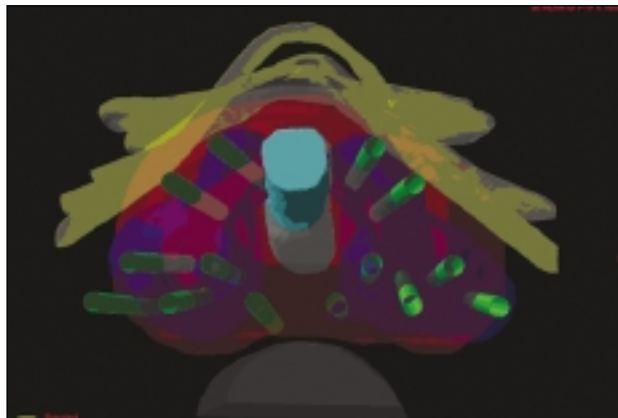
Druhým důvodem pro spíše negativní pohled na konvenční radioterapii byla značná akutní i pozdní zejména gastrointestinální toxicita. Příčinou byly omezené možnosti radioterapie, která se prováděla především na radiokobaltových ozařovačích s relativně nízkou energií záření. Používaly se jednoduché techniky záření - převážně dvě protilehlá pole (AP/PA), což vedlo k velkému ozáření okolních zdravých tkání (močového měchýře, rekta). Ani u techniky čtyř polí (BOX technika) se nepoužívaly vykrývací bloky. Nežádoucí účinky - proktitida, cystitida, fibróza - byly proto velmi časté. Zvýšení dávky neumožnilo ani používání lineárních urychlovačů s dvourozměrným plánováním (2D).

Během posledních dvou desetiletí však došlo k výraznému pokroku v technologii léčby zářením - od konvenční radioterapie ke konformní nebo intenzivně modulované radioterapii (IMRT). Tato změna umožnila dávkovou eskalaci na 80 Gy bez zvýšení toxicity (14, 15). Nicméně i přes velmi přesné a přesné plánování je nutné při těchto dávkách dodržovat přísné limity pro ozáření rekta, což může být v některých případech obtížné až neproveditelné.

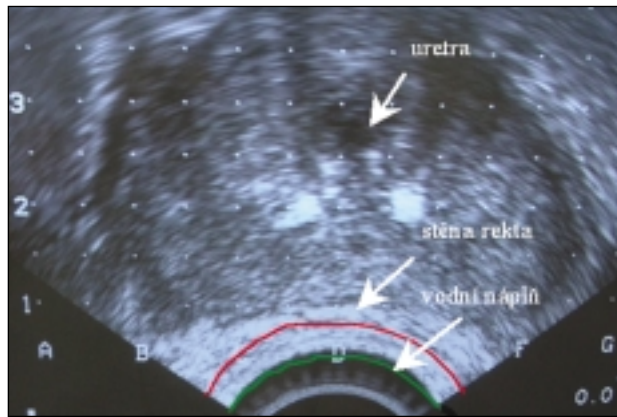
Pokroky zaznamenala i brachyterapie. Proces plánování a zobrazení je stále dokonalejší a konformnější, mluvíme o tzv.



Obr. 1: Technika konformní radioterapie 6 polí



Obr. 2: 3D zobrazení 150% izodózy (150% izodóza znázorněna tmavě modře, červeně cílový objem, světle modře tretra, žlutě kostěné struktury, hnědě rektum)



Obr. 3: Oddálení dorsálního okraje prostaty od přední stěny rekta



Obr. 4: Korekce reálné polohy jehel – intraoperační plánování (zeleně předem naplánované rozmístění jehel, modře posun jehly v souřadnicovém systému podle reálné polohy během implantace)

konformní brachyterapii. S pomocí konformní brachytherapie je možné dosáhnout dalšího zvýšení dávky až přes 100 Gy. Pro brachyterapii hovoří i radiobiologická data. U karcinomu prostaty se udává nízký poměr α/β (1,5 Gy), což by ospravedlňovalo předpoklad vyšší účinnosti vyšší dávky na frakci (16). Jedním z nejčastějších vedlejších účinků brachytherapie karcinomu prostaty je uretrální toxicita. Rubin analyzoval 1220 vzorků z radikální prostatektomie a zkoumal šíření nádoru do periprostatické tkáně. U 20 % pacientů byla postižena nádorem i tkáň v těsné blízkosti uretry. Proto je nutné dodat dávku záření i do této oblasti (17). Dávka 100-140 % aplikované dávky by měla být dobře tolerovatelná všemi segmenty prostatické uretry (18). Naše technika intersticiální brachytherapie zahrnuje zavedení močového katetru den před výkonem, kdy se provádí příprava ozařovacího plánu (preplanning). Močový katetr umožňuje zobrazení uretry s pomocí transrektálním ultrazvuku a přesné stanovení dávky v této oblasti, která byla i během ozáření in vivo ověřena. Pro naše pacienty byla stanovena maximální uretrální dávka 125 %. Po výkonu se močový katetr extrahoval v průměru za 24-48 hodin, pouze u 2 pacientů, jak již bylo uvedeno, bylo nutné opětovné provedení katetrizace. Příčinou byla objemnější prostata. K rizikovým faktorům pro vznik retence patří právě velká prostata, předimplantační obstrukční symptomy, vyšší uretrální dávka (19,20). Nesmírně důležité pro výpočet dávky v tretře je též přesné zavedení jehel a úprava polohy jehly dle reálné implantace, tzv. intraoperační plánování (obr. 4).

Močová retence se obvykle rozvíjí v průběhu 24-48 hodin, ale může u 2-10 % pacientů přetrvávat dny až měsíce. U LDR implantací je popisována u 4-14 % pacientů (21). Data z HDR implantací jsou omezená a často jsou zkreslena rozdílnými soubory pacientů. V našem souboru (TRT+BRT) mělo močovou

retenci různého stupně 17,5 % pacientů, ale u většiny z nich ihned po nasazení alfablokátorů došlo k úpravě. Pouze u dvou si vyžádala znovu zavedení permanentního katetru a u jednoho pro nemožnost zavedení katetru i provedení epicystostomie (7,5 %). Léčba retence je založená na aplikaci alfablokátorů, zavedení permanentního katetru, příp. provedení TURP. Některá pracoviště podávají alfablokátory profylakticky (22).

K dalším akutním nežádoucím účinkům patří dysurie, nykturie a polakisurie (23). Nykturie byla v našem souboru nejčastější příčinou k zařazení genitourinární toxicity do stupně dvě. Gastrointestinální toxicita je poměrně dobře zdokumentována u zevní radioterapie, ale existuje málo prací, které ji hodnotí u brachytherapie (24). Incidence gastrointestinální toxicity se pohybuje od 17 % do 30 %. Mezi rizikové faktory patří kombinace brachytherapie se zevní radioterapií a vyšší věk. Nejčastěji se vyskytuje stupeň jedna a dvě (25). V našem souboru (TRT+BRT) se vyskytla gastrointestinální toxicita pouze prvního stupně a to u 40 % pacientů (16 mužů). Mezi rizikové faktory ale určitě počítáme kombinaci s hormonální léčbou (flutamidem), což měla více jak polovina z nich (17 pacientů - 42,5 %). Kombinace hormonální léčby a léčby zářením u lokálně pokročilého onemocnění je z hlediska lokální kontroly onemocnění a celkového přežívání přínosná, což prokázala randomizovaná studie (26). Neoadjuvantní hormonální léčba by měla i pomoci redukovat objem prostaty a tím objem ozářených zdravých tkání (27). Dle již publikovaných dat by dávková eskalace v kombinaci s hormonální léčbou měla hlavně u pacientů ve skupině vysokého rizika rekurence dále zlepšit výsledky léčby (11). Dle našeho protokolu vysoce riziková pacienta absolvují neoadjuvantní a konkomitantní hormonální léčbu.

K dalším rizikovým faktorům pro vznik gastrointestinální toxicity patří ozářený objem v průběhu zevní radioterapie. U pacientů s vysokým rizikem rekurence jsme ozářovali celou pánev (viz léčebný protokol) v souladu s doporučením NCCN - National Comprehensive Cancer Network (28).

Nízká akutní a pozdní toxicita je jednou z největších výhod kombinované radioterapie karcinomu prostaty (29).

Při srovnání samostatné zevní radioterapie a kombinace zevní RT s BRT (TRT+BRT) se genitourinární toxicita vyskytla u stejného procenta mužů (35,1 % x 37,5 %). Stupeň dvě genitourinární toxicity dle RTOG kritérií byl vyšší ve skupině se samostatnou zevní radioterapií (22,8 % x 15 %), ale rozdíl byl nevýznamný. Vyšší toxicita - grade 3 a 4 - se vyskytla v obou skupinách pouze u jednoho pacienta.

Gastrointestinální toxicita byla vyšší ve skupině se samostatnou radioterapií (54,4 %). Byla i vyššího stupně. Důvodem pro vyšší výskyt GI toxicity nebyla hormonální léčba, jelikož ve skupině s kombinací zevní radioterapie a brachyterapie (TRT+BRT) byla podána hormonální léčba ve vyšším procentu případů.

Příčinou vyšší toxicity samostatné zevní radioterapie (TRT) je těsná blízkost rektu a i přes dodržování výše uvedených limitů nepřesnosti v nastavení pacientů a změny v náplni rektu, které mohou významně ovlivnit zatížení přední stěny konečníku (30). Snížení akutní ale i pozdní GI toxicity může být dosaženo použitím techniky intenzitně modulované radioterapie (IMRT) nebo kombinací IMRT s BRT (31,32).

Závěr

Moderní trojrozměrná zevní konformní radioterapie umožňuje zvyšování dávky na oblast prostaty, což má významný vliv na lokální kontrolu i přežívání pacientů. Přesto je stále pro zevní radioterapii limitující zatížení přední stěny rektu, které může vést k závažné gastrointestinální toxicitě. Stále se proto hledají nové metody, které dovolí další dávkovou eskalaci bez ozáření okolních zdravých tkání, zejména rektu. K těmto metodám by mohla patřit kombinace zevní radioterapie a HDR brachyterapie. Kombinace zevní radioterapie a high dose rate (HDR) brachyterapie umožňuje optimální konformitu a dávkovou eskalaci s nízkou akutní a pozdní toxicitou.

Naše práce dokazuje velmi dobrou toleranci kombinace zevní konformní radioterapie a brachyterapie. Akutní nežádoucí účinky kombinace zevní RT a BRT byly nižší než u samostatné radioterapie, přičemž dávky v cílovém objemu byly vyšší. Pro maximálně možné snížení nežádoucích účinků je ovšem nutné dodržovat výše uvedené kontraindikace brachyterapie a určité omezení dávek na uretru a rektum s in vivo ověřováním vypočtené dávky.

Pro hodnocení pozdních nežádoucích účinků léčby a lokální kontroly onemocnění bude ovšem potřeba dlouhá doba sledování.

Došlo: 20. 10. 2005

Přijato: 5. 11. 2005

Literatura

1. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of the prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299-1305
2. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Dose escalation using conformal high dose rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:316-327
3. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-1104
4. Critz FA, Williams K, Sorace R, et al. Simultaneous irradiation for prostate cancer: Intermediate results with modern techniques. *Urology* 2000;164:738-743
5. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, et al. Brachytherapy versus brachytherapy and external beam radiation for prostate cancer: morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. Program and abstracts of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 44th Annual Meeting 2002, abstr.6
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346
7. Soumarová R, Homola L, Perková H. Intersticiální HDR boost v léčbě karcinomu prostaty - popis techniky. *Radiční onkologie*, 2005, 5(1):1-2
8. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):507-512
9. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, et al. 3D conformal radiation therapy for high-grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 47: 335-342
10. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105
11. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, et al. Higher than standard radiation dose (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:567-574
12. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500
13. Kuban D, Pollack A, Huang E, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1260-8
14. Hanks GE, Schultheiss TE, Halon AL, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):543-550
15. Zelefsky MJ, Libel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):491-500
16. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumor really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1021-1031
17. Rubin MA, Bagliella E, Ennis RD. Urethral sparing techniques in prostate

- brachytherapy and cryosurgery: is cancer also being spared. Program and abstracts of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 44th Annual Meeting: 2002, abstr.
18. Allen ZA, Merrick GS, Hitler WM, et al. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:981-987
19. Schwarz DJ, Scild SE, Wong WW, et al. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:60-63
20. Locke J, Ellis W, Wallner K, et al. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:712-719
21. Desai J, Stock RG, Stone NN, et al. Acute urinary morbidity following 1125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Invest* 1998;6:135-141
22. Schwarz DJ, Scild SE, Wong WW, et al. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:60-63
23. Odrázková K, Vanasek J, Vaculíková M, et al. Conformal radiotherapy for prostate cancer - Longer duration of acute genitourinary toxicity in patients with prior history of invasive urological procedure. *Acta Oncol*. 2001;40(7):810-815
24. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119-124
25. Kang SK, Chou RH, Dodge RK, et al. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:99-103
26. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300
27. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:213-220
28. NCCN, Practice Guidelines in Oncology v.1.2005
29. Pellizzon ACA, Nadali W, Salvajoli JV, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2003;66: 167-172
30. Crevoiser R, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:965-973
31. Schwarz R. Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results. *Urologe A*. 2003;42(9):1212-1220
32. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, et al. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(6):908-921