

CHRONICKÁ TOXICITA TROJROZMĚRNÉ KONFORMNÍ RADIOTERAPIE (3D-CRT) KARCINOMU PROSTATY

CHRONIC TOXICITY OF THE THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY (3D-CRT) FOR PROSTATE CANCER

ODRÁŽKA K.¹, VACULÍKOVÁ M.¹, DOLEŽEL M.¹, ZOUHAR M.¹, PETERA J.¹, MORÁVEK P.², VOŠMIK M.¹, ZOUL Z.¹, BROŽÁK M.², ŠIMÁKOVÁ E.³

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE LFUK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

² UROLOGICKÁ KLINIKA LFUK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

³ FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE LFUK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Východiska: Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) je účinnou léčebnou metodou lokalizovaného karcinomu prostaty. Eskalace dávky záření je provázána přijatelnou chronickou toxicitou.

Typ studie a soubor Retrospektivně jsme vyhodnotili chronickou toxicitu u 152 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (T1-3 N0 M0), kteří byli léčeni pomocí 3D-CRT v letech 1997-2000.

Metody a výsledky Použili jsme 3D-CRT techniku 3 polí (0°, 90°, 270°) nebo 4 polí (30°, 90°, 270°, 330°). Klinický cílový objem tvořila prostata a baze semenných váčků (SV) u tumorů T1-2, respektive prostata a SV u tumorů T3. Plánovací cílový objem byl vytvořen přidáním lemu 10 mm anteroposteriorně a laterolaterálně, respektive 15 mm kranio-kaudálně. Dávka byla specifikována do izocentra. Dávku 70 Gy obdrželo 113/152 (74%) pacientů a dávku 74 Gy 39/152 (26%) pacientů. Chronická toxicita byla hodnocena podle modifikované stupnice Radiation Therapy Oncology Group a Late Effects Normal Tissue Task Force (RTOG/LENT). Chronická gastrointestinální (GI) toxicita 2. a 3. stupně se objevila u 22/152 (14.5%), respektive u 6/152 (3.9%) pacientů. Objem rektu ozářený dávkou 60 Gy, 65 Gy, respektive 70 Gy byl významně větší u pacientů s chronickou GI toxicitou 2. a vyššího stupně, než u pacientů s toxicitou 1. stupně anebo bez projevů toxicity (p=0.04, p=0.01, respektive p=0.02). Chronická genitourinární (GU) toxicita 2. a 3. stupně byla zaznamenána u 16/152 (10.5%), respektive u 15/152 (9.9%) pacientů. GU toxicita 3. stupně se manifestovala obstrukční symptomatologií s nutností invazivního řešení (n=13) a totální inkontinencí (n=2). Invazivní urologický výkon v anamnéze (transuretrální resekce prostaty TURP, transvesikální prostatektomie TVPE) byl významným prediktorem rozvoje GU toxicity. Pozdní GU symptomy 2. a vyššího stupně se objevily u 15/49 (30.6%) pacientů, kteří před léčbou prodělali TURP/TVPE, respektive u 16/103 (15.5%) pacientů, kteří invazivní výkon nepodstoupili (p=0.03).

Závěry Výskyt chronické toxicity provázející 3D-CRT karcinomu prostaty byl přijatelný. Invazivní urologický výkon byl významným prediktorem rozvoje chronické GU toxicity.

Klíčová slova: Karcinom prostaty; konformní radioterapie; chronická toxicita

Summary

Backgrounds Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) is an effective treatment method of the localized prostate cancer. Dose escalation is associated with acceptable chronic toxicity.

Design and Subjects Chronic toxicity was retrospectively evaluated in 152 patients with localized prostate cancer (T1-3 N0 M0), treated using 3D-CRT between 1997 and 2000.

Methods and Results The 3-field (0°, 90°, 270°) or 4-field (30°, 90°, 270°, 330°) techniques were used for 3D-CRT. Clinical target volume consisted of prostate and the base of seminal vesicles (SV) in T1-2 tumors and of prostate and SV in T3 tumors. The planning target volume was created with a margin of 10 mm antero-posteriorly and latero-laterally and 15 mm cranio-caudally. Dose was prescribed to the isocenter. 113/152 patients (74%) were treated with 70 Gy and 39/152 patients (26%) received 74 Gy. Chronic toxicity was assessed according to the modified Radiation Therapy Oncology Group and Late Effects Normal Tissue Task Force (RTOG/LENT) scale. Chronic gastrointestinal (GI) toxicity Grades 2 and 3 was observed in 22/152 (14.5%) and 6/152 (3.9%) of patients, respectively. The volume of rectum irradiated to a dose of 60 Gy, 65 Gy, and 70 Gy was significantly greater in patients with chronic GI toxicity Grades 2 or 3 compared to patients with none or Grade 1 toxicity (p=0.04, p=0.01 and p=0.02, respectively). Chronic genitourinary (GU) toxicity Grades 2 and 3 was observed in 16/152 (10.5%) and 15/152 (9.9%) of patients, respectively. Grade 3 GU toxicity was expressed as obstructive symptoms requiring an invasive procedure (n=13), and a total incontinence (n=2). A history of invasive urological procedure (transurethral resection of prostate TURP, transvesical prostatectomy TVPE) was a significant predictor for the development of GU toxicity. Late GU symptoms Grade 2 or 3 were observed in 15/49 patients (30.6%) with a history of TURP/TVPE compared to 16/103 patients (15.5%) without previous invasive procedure (p=0.03).

Conclusions The incidence of chronic toxicity following 3D-CRT for prostate cancer was acceptable. Invasive urological procedure was a significant predictor for the development of chronic GU toxicity.

Key words: Prostate cancer; conformal radiotherapy; chronic toxicity

Úvod

Zevní radioterapie je vedle radikální prostatektomie základní kurativní léčebnou modalitou u lokalizovaného karcinomu prostaty. Riziko pozdních komplikací narůstá se stoupající dávkou záření. Při konvenční radioterapii popsal Smit a spol. výskyt středně těžké a těžké proktitidy 22% při dávce do 70 Gy, 20% při dávce 70-75 Gy a 60% v případě dávky vyšší než 75 Gy [1]. Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) je ozařovací technika, při které hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Lékaři na Michiganské univerzitě (Lichter, Sandler, Ten-Haken) začali v roce 1987 jako první používat 3D-CRT u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty [2]. Sandler a spol. referovali o první studii s eskalací dávky u lokálně pokročilého karcinomu prostaty [3]. Pollack a spol. z M. D. Anderson Cancer Center uveřejnili výsledky randomizované studie u 301 pacientů s karcinomem prostaty ve stádiu T1-T3 [4]. U všech pacientů bylo nejprve provedeno ozaření pánve dávkou 46 Gy a potom byli randomizováni do dvou skupin. Nemocní ve skupině s nižší dávkou (70 Gy) měli konvenční boost na prostatu, zatímco nemocní ve skupině s vyšší dávkou (78 Gy) měli boost konformní. 6leté přežití bez biochemického anebo klinického relapsu bylo 64% ve skupině pacientů s dávkou 70 Gy, respektive 70% ve skupině s dávkou 78 Gy ($p=0.03$). Z eskalace dávky nejvíce profitovali pacienti s hodnotou PSA vyšší než 10 ng/ml. 6leté přežití bez relapsu bylo u těchto nemocných 62% při vyšší dávce ve srovnání s 43% při nižší dávce ($p=0.01$). 3D-CRT karcinomu prostaty s eskalací dávky nad 70 Gy je provázena nízkým výskytem těžkých komplikací 3. a 4. stupně. Zelefsky a spol. léčili konformní radioterapií (64.8-81.0 Gy) celkem 743 pacientů s karcinomem prostaty [5]. 5letá pravděpodobnost rozvoje chronické GI toxicity 2. a 3. stupně byla 11%, respektive 0.75%. 5letá pravděpodobnost rozvoje chronické GU toxicity 2. a 3. stupně byla 10%, respektive 3%. Dávka záření byla významným prediktorem pro vznik pozdních komplikací. 5letá pravděpodobnost rozvoje chronické GI a GU toxicity 2. a vyššího stupně byla 7%, respektive 8% při dávce ≤ 70.2 Gy a 16%, respektive 15% při dávce ≤ 75.6 Gy ($p<0.001$ pro GI toxicitu, $p=0.008$ pro GU toxicitu). Signifikantní objemový efekt popsali Jackson a spol. v souboru 576 pacientů, kteří byli léčeni pomocí 3D-CRT dávkou 70.2 Gy ($n=261$), respektive dávkou 75.6 Gy ($n=315$) [6]. Analýza DVH ukázala významně vyšší objemovou expozici stěny rektu u pacientů s chronickým rektálním krvácením oproti nemocným bez krvácení ($p=0.02$ pro úroveň dávky 70.2 Gy, $p<0.0001$ pro úroveň dávky 75.6 Gy). Fiorino a spol. doporučili nezatříbit dávkou 70 Gy více než 25-30% objemu rektu, aby riziko středně těžké či těžké hemoragické proktitidy nepřekročilo 5-10% [7].

Zaměřili jsme se na podrobnou analýzu chronické toxicity především proto, že od roku 1998 jsme u pacientů s T3 tumorem aplikovali suprakonvenční dávku záření 74 Gy. Mimoto jsme chtěli zjistit, zda existuje vztah mezi objemem rizikových orgánů ozařených určitou dávkou a chronickou toxicitou.

Soubor nemocných a metody

Charakteristika souboru pacientů

V období od prosince 1997 do prosince 2000 jsme na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové léčili pomocí 3D-CRT 163 pacientů s karcinomem prostaty. Do programu 3D-CRT byli zahrnuti pacienti s lokalizovaným onemocněním - stádium T1-3 N0/pN0 M0 (TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 4. vydání, 2. revize 1992) [8]. Chronickou toxicitu jsme hodnotili u pacientů s minimální dobou sledování 24 měsíců. Doba sledování byla počítána od data ukončení ozaření do data poslední kontroly. Z celkového počtu 163 pacientů umřelo 9 mužů s dobou sledování kratší než 24 měsíců. U dalších dvou pacientů jsme měli nedostatečné údaje v průběhu dispenzarizace (jeden pacient se odstěhoval neznámo kam, druhý pacient nespolupracoval a na kontroly nechodil). Těchto 11 pa-

cientů jsme z analýzy vyloučili. Soubor hodnocených pacientů tak zahrnoval 152 mužů.

Tabulka č. 1.: Charakteristika souboru ($n=152$)

Věk medián (rozmezí)		70	(52-81)
Stádium	T1	29/152	(19.1%)
	T2	80/152	(52.6%)
	T3	43/152	(28.3%)
PSA medián (rozmezí)		12.5	(0.1-150)
Invazivní urologický výkon	TURP	36/152	(23.7%)
	TVPE	13/152	(8.5%)
Pánevní lymfadenektomie		45/152	(29.6%)
Hormonální léčba		63/152	(41.4%)
Dávka	70 Gy	113/152	(74.3%)
	74 Gy	39/152	(25.7%)

PSA prostatický specifický antigen; TURP transuretrální resekce prostaty; TVPE retropubická transvezikální prostatektomie

Charakteristika souboru je uvedena v souhrnném přehledu (Tabulka 1). Medián doby sledování je 40.9 měsíce (rozmezí 24.0-60.3 měsíce). Předchozí invazivní urologický výkon (transuretrální resekce prostaty TURP, transvesikální prostatektomie TVPE) byl zaznamenán u 49 ze 152 (32.2%) pacientů. Medián intervalu mezi TURP nebo TVPE a zahájením radioterapie byl 24 týdnů (rozmezí 5-750 týdnů). Hormonální léčba neoadjuvantní, adjuvantní anebo obojí byla indikována u pacientů s objemným tumorem. Celkem 63/152 (41.4%) pacientů mělo hormonální léčbu. U 45 pacientů proběhla neoadjuvantní hormonální léčba v celkové délce 6 měsíců (LHRH analog a antiandrogen) - 4 měsíce před radioterapií a 2 měsíce během radioterapie. Permanentní adjuvantní hormonální léčba (oboustranná orchiektomie) byla následně zavedena u 18 pacientů. U pacientů ve stádiu T3 byla hormonální léčba prováděna ve 36/43 (83.7%) případech.

V prvních 4 měsících klinického provozu 3D-CRT jsme aplikovali dávku 70 Gy bez ohledu na T kategorii. Poté jsme u pacientů s T3 tumorem dávku eskalovali na 74 Gy. Dávkou 70 Gy bylo tedy ozařeno celkem 113/152 (74.3%) pacientů (všichni pacienti s tumorem T1-2 a čtyři pacienti s tumorem T3). Dávkou 74 Gy bylo ozařeno 39/152 (25.7%) pacientů s lokálně pokročilým T3 tumorem.

Technika radioterapie

Pacienti byli simulováni (Ximatron C, Varian) v poloze na zádech. Dolní končetiny byly imobilizovány individuální vakuovou podložkou (Vac-Lok, MED-TEC) od poloviny stehenní kranálně po chodidla kaudálně. Plánovací CT řezy byly prováděny v 5 mm rozezstupech při tloušťce řezu 5 mm. Skenovaná oblast začínala přibližně 1 cm pod hrboly sedacími kaudálně a končila zhruba 1 cm nad kupulou měchýře kranálně. Plánování bylo prováděno pomocí 3D plánovacího systému (Cadplan 2.7.9., Varian). Respektovali jsme doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 Report [9]. Na jednotlivých CT řezech byly vyznačeny následující struktury: klinický cílový objem (CTV), rektum, močový měchýř a hlavice femurů. CTV zahrnoval prostatu a bazi semenných váčků u tumorů T1 a T2, respektive prostatu a celé semenné váčky u stádia T3. Plánovací cílový objem (PTV) jsme vytvořili automatickou objemovou expanzí kolem CTV (10 mm anteroposteriorně a laterálně a 15 mm kraniokaudálně). Rizikové orgány (rektum, močový měchýř a femury) jsme zakreslovali v úrovni PTV a dále v řezech do 1 cm nad a 1 cm pod oblastí PTV.

Prvních 32 pacientů (prosinec 1997 - červenec 1998) bylo ozařeno technikou 3 stejně vážených polí (0° , 90° , 270°) s 30° klínovými filtry. Všichni následující pacienti (srpen 1998 - prosinec 2000) byli ozařováni technikou 4 stejně vážených polí (2 boční pole 90° , 270° a 2 přední šikmá pole 30° , 330°) s 30° nebo 45° klínovými filtry.

Cílové struktury byly zobrazeny z pohledu svazku záření (beam's eye view BEV) a svazek záření byl tvarován vícelístovým kolimátorem (MLC). Mezi PTV a lamelami MLC byl ponechán lem 10 mm kvůli polostínu. Dávku záření jsme specifikovali do ICRU bodu (izocentra) a normalizovali na hodnotu 100%. Při optimalizaci plánu bylo využito histogramů dávka-objem (DVH). Akceptovali jsme kolísání dávky v PTV 92-107%, i když u většiny pacientů se nehomogenita pohybovala v doporučeném rozmezí 95-107%. Předepsanou dávku záření mohlo obdržet maximálně 30% objemu rektu a 40% objemu močového měchýře. Pacienti byli ozařováni na lineárním urychlovači (Clinac 600 C, Varian) při energii fotonového záření 6 MV. Předepsaná dávka záření činila 70 Gy během 7 týdnů (2 Gy na frakci) u pacientů s časným karcinomem (T1-2), respektive 74 Gy během 7,5 týdne (2 Gy na frakci) u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem (T3). Verifikace pomocí elektronického zobrazení polí na lineárním urychlovači byla prováděna jednou týdně (PortalVision 3.8, Varian).

Histogramy objem - dávka

Vytvořili jsme DVH pro CTV, PTV a pro rizikové orgány (rektum, močový měchýř). Posuzovali jsme homogenitu rozložení dávky v CTV a PTV a expozici rizikových orgánů. Vyhodnotili jsme vztah mezi radiační zátěží kritických orgánů a chronickou toxicitou. Zaznamenávali jsme střední Dmean (Gy), minimální Dmin (Gy) a maximální dávku Dmax (Gy) v rektu a v močovém měchýři. Dále jsme registrovali objem rizikového orgánu (%), který obdržel definovanou dávku záření (50 Gy, 55 Gy, 60 Gy, 65 Gy, 70 Gy). Pro rektum tomu odpovídaly symboly R50%, R55%, R60%, R65% a R70%; pro močový měchýř analogicky B50-70%.

Hodnocení chronické toxicity

Při hodnocení chronické gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicity jsme vycházeli z kombinovaného skórovacího systému Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) [10,11]. Použili jsme modifikaci tohoto skórovacího systému podle doporučení Fox Chase Cancer Center (FC-LENT scale) a M. D. Anderson Cancer Center (Tabulka 2 a 3) [12,13]. Pacienti byli sledováni v intervalu 3 měsíce během prvních dvou let, 6 měsíců mezi 3. a 5. rokem a potom v ročních intervalech. Jako chronická toxicita byly definovány obtíže, které se objevily po více než 90 dnech od ukončení ozáření nebo obtíže, které se vyvinuly během léčby a přetrvávaly déle než 90 dnů po jejím ukončení.

Tabulka č. 2.: Modifikovaný RTOG/LENT skórovací systém pro chronickou gastrointestinální (GI) radiační toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	Průjem nevyžadující pravidelnou medikamentózní léčbu; frekvence stolice 3-5x denně; příměs krve ve stolici maximálně 1x týdně; tenesmus nevyžadující analgetika
2	Průjem vyžadující léky častěji než 2x týdně; frekvence stolice vyšší než 5x denně; intermitentní krvácení minimálně 2x týdně; maximálně 2 koagulace pro krvácení; intermitentní používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně analgetika
3	Průjem vyžadující léky častěji než 2x denně; transfuse nebo více než 2 koagulace pro krvácení; stálé používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně opiáty
4	Dysfunkce vyžadující operaci; píštěl nebo perforace; krvácení ohrožující život

Celkový stupeň GI a GU toxicity byl stanoven podle nejhoršího symptomu během doby sledování. Striktura uretry vyžadující TURP byla považována za komplikaci po ozáření, pokud byl resekát histologicky negativní nebo obsahoval regresivně změněné nádorové buňky. Jestliže patolog popsal v resekátu

vitální nádor a výkon byl proveden s dostatečným odstupem po ozáření (více než 18 měsíců), nález jsme hodnotili jako lokální recidivu. V tomto případě se nejednalo o toxicitu radioterapie, nýbrž o selhání radioterapie ve smyslu lokální kontroly.

Tabulka č. 3.: Modifikovaný RTOG/LENT skórovací systém pro chronickou genitourinární (GU) radiační toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	Nykturie 2x častěji oproti výchozí; příměs krve v moči maximálně 1x týdně; únik moče nevyžadující používání vložek; dysurie nevyžadující analgetika
2	Nykturie více než 2x častěji oproti výchozí; intermitentní hematurie minimálně 2x týdně; maximálně 2 koagulace pro hematurii; intermitentní používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně analgetika
3	Nykturie v intervalu kratším než 1 hodina; transfuse nebo více než 2 koagulace pro hematurii; striktura uretry vyžadující dilataci nebo endoresekcii; stálé používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně opiáty
4	Těžká hemoragická cystitida nebo ulcerace vyžadující diverzi moče nebo cystektomii; píštěl nebo perforace

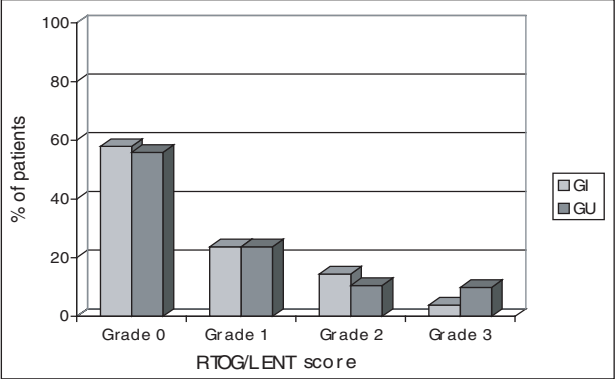
Statistika

Vyhodnotili jsme incidenci a závažnost chronické toxicity. Byly testovány rozdíly mezi skupinami pacientů s různým stupněm chronické toxicity. Analýza byla provedena statistickým programem NCSS 2001. Mezi spojitě proměnné jsme zařadili věk a parametry DVH (Dmean, Dmin a Dmax v rektu a v močovém měchýři; objem rizikového orgánu v %, který obdržel definovanou dávku záření R50-70%, respektive B50-70%). U spojitých proměnných s normálním rozdělením hodnot byl použit nepárový t-test. Jeho neparametrickou verzi - Mann-Whitneyův test - jsme použili u proměnných, které nevykazovaly normální rozdělení dat. Mezi diskrétní proměnné jsme zařadili stádium (T1-2 versus T3), dávku záření (70 Gy versus 74 Gy), hormonální léčbu, invazivní urologický výkon (TURP, TVPE), pánevní lymfadenektomie a akutní toxicitu. Pro diskrétní proměnné byl použit χ^2 test a Fisherův přesný test v kontingenčních tabulkách. Ve všech prováděných testech jsme zvolili hladinu významnosti $\alpha=0.05$. Pravděpodobnost rozvoje chronické toxicity v závislosti na čase byla vypočítána metodou Kaplan a Meierové [14]. K porovnání křivek kumulativního rizika chronické toxicity byl využit log-rank test.

Výsledky

Incidence chronické toxicity

Obr. 1.: Incidence chronické gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicity



3D-CRT byla poměrně dobře tolerována; toxicitu 4. stupně ani fatální toxicitu jsme nezaznamenali (Obrázek 1). 22/152 (14.5%) pacientů mělo projevy chronické GI toxicity 2. stupně. Nejčastějším symptomem bylo intermitentní krvácení z konečníku, které se objevilo u 17 mužů a bylo zvládnuto kon-

zervativně nebo nanejvýš dvěma argonovými plasmakoagulacemi. Chronická GI toxicita 3. stupně byla zaznamenána pouze u 6 pacientů. Ve všech případech se jednalo o krvácení z konečníku. Léčebnou intervencí byla opakovaná argonová plasmakoagulace u 5 nemocných a transfuze u jednoho nemocného.

Přítomnost akutní GI toxicity byla významným prediktorem rozvoje chronické toxicity. Pozdní GI symptomy se objevily u 54/110 (49.1%) pacientů, kteří vykazovali známky akutní toxicity, respektive u 10/42 (23.8%) pacientů, kteří akutní obtíže neměli ($p=0.005$). Samostatně byla analyzována podskupina pacientů s chronickou GI toxicitou 2. a vyššího stupně ($n=28$). Zaznamenali jsme určitý trend ve smyslu vyššího výskytu tohoto typu toxicity u starších nemocných ($p=0.06$), respektive u pacientů s vyšší dávkou záření (74 Gy versus 70 Gy) ($p=0.07$). Přítomnost akutní GI toxicity 2. a vyššího stupně byla významným prediktorem rozvoje chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně. Pozdní GI symptomy uvedeného stupně se objevily u 14/43 (32.5%) pacientů, kteří vykazovali známky akutní toxicity, respektive u 14/109 (12.8%) pacientů, kteří akutní obtíže neměli ($p=0.005$).

16/152 (10.5%) pacientů mělo projevy chronické GU toxicity 2. stupně. Nejčastějším symptomem byl únik moče vyžadující intermitentní používání vložek, který byl přítomen u 9 nemocných. Intermitentní hematurii udávalo 6 mužů, přičemž u 5 z nich byla rázu epizodického. Chronická GU toxicita 3. stupně byla zaznamenána u 15/152 (9.9%) pacientů. 13/15 (86.7%) nemocných trpělo obstrukční symptomatologií, která musela být řešena invazivním způsobem. Registrovali jsme 7 případů striktury bulbární uretry, přičemž optická uretrotomie (OUT) byla provedena u 6 pacientů a dilatace u jednoho pacienta. TURP pro obstrukci prostatické uretry byl indikován u 4 nemocných. Kontrakturu hrdla měchýře řešenou endoresekcí jsme pozorovali ve 2 případech. 2/15 (13.3%) pacientů byli klasifikováni jako GU toxicita 3. stupně z důvodu inkontinence, která si vynutila stálé používání vložek.

Statistické vyhodnocení prokázalo významný vztah mezi celkovou incidencí chronické GU toxicity (stupeň 1-3) a invazivním urologickým výkonem v anamnéze. Pozdní GU symptomy se vyvinuly u 32/49 (65.3%) pacientů, kteří před léčbou prodělali TURP/TVPE, respektive u 35/103 (26.9%) pacientů, kteří invazivní výkon nepodstoupili ($p<0.005$). Pozorovali jsme trend mezi neoadjuvantní hormonální léčbou a nižším rizikem rozvoje chronické GU toxicity ($p=0.06$). Podobně existoval trend mezi přítomností akutních GU symptomů a výskytem chronických obtíží. Pozdní GU toxicita se objevila u 49/99 (49.5%) pacientů, kteří vykazovali známky akutní toxicity, respektive u 18/53 (34.0%) pacientů, kteří akutní obtíže neměli ($p=0.07$).

Samostatně byla analyzována podskupina pacientů s chronickou GU toxicitou 2. a vyššího stupně ($n=31$). Invazivní urologický výkon v anamnéze byl významným prediktorem rozvoje tohoto typu toxicity. Pozdní GU symptomy 2. a vyššího stupně se objevily u 15/49 (30.6%) pacientů, kteří před léčbou prodělali TURP/TVPE, respektive u 16/103 (15.5%) pacientů, kteří invazivní výkon nepodstoupili ($p=0.03$). Také chronická GU toxicita 3. stupně ($n=15$) měla vztah k invazivnímu urologickému výkonu. Vyskytla se u 9/49 (18.4%) pacientů s pozitivní anamnézou TURP/TVPE, respektive u 6/103 (5.8%) pacientů bez invazivního výkonu ($p=0.02$).

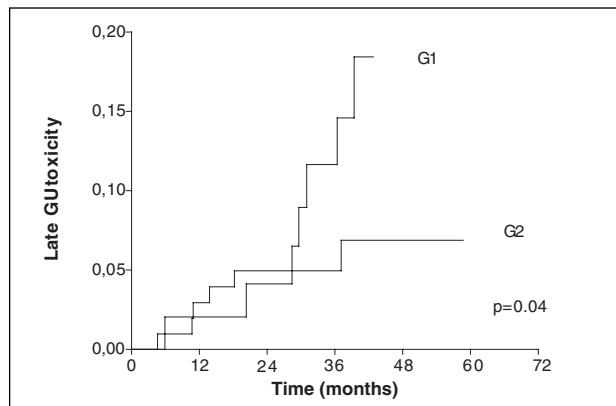
Časový průběh chronické toxicity

Chronické GI symptomy 2. a 3. stupně se objevily v časovém rozmezí 3-35 měsíců od ukončení ozáření (medián 16 měsíců). Nejvyšší výskyt těchto obtíží byl zaznamenán mezi 12. a 18. měsícem po léčbě. Chronické GU symptomy 2. a 3. stupně se rozvinuly v časovém rozmezí 3-47 měsíců od ukončení ozáření (medián 23 měsíců).

4letá pravděpodobnost rozvoje chronické GI toxicity 3. stupně byla nízká a činila 4%. Naproti tomu 4letá pravděpodob-

nost rozvoje chronické GU toxicity 3. stupně byla vyšší a činila 13%. Významným negativním prediktorem pro vznik tohoto typu toxicity byl invazivní urologický výkon v anamnéze. Pacienti, kteří před radioterapií prodělali TURP/TVPE měli významně vyšší riziko rozvoje tohoto typu toxicity (18% ve 4 letech) ve srovnání s nemocnými, kteří takový výkon neprodělali (7% ve 4 letech) ($p=0.04$) (Obrázek 2).

Obrázek 2.: Pravděpodobnost rozvoje chronické genitourinární (GU) toxicity 3. stupně ve vztahu k předchozímu invazivnímu urologickému výkonu

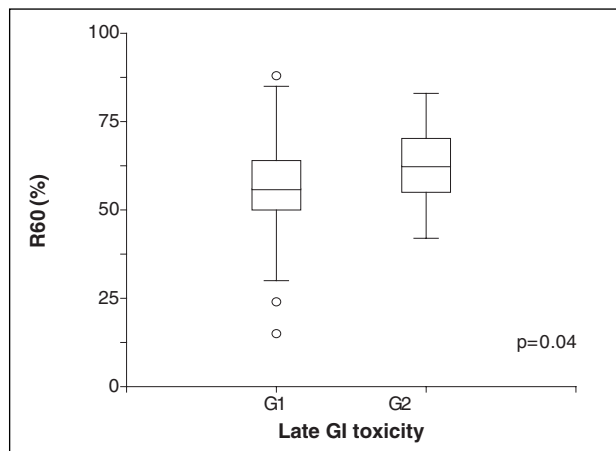


G1 skupina pacientů, kteří před ozářením prodělali TURP/TVPE; G2 skupina pacientů, kteří před ozářením neprodělali TURP/TVPE

Dozimetrické parametry a chronická toxicita

Radiační zatížení rektu bylo významným prediktorem rozvoje chronické GI toxicity. Objem rektu ozářený dávkou 60 Gy, 65 Gy, respektive 70 Gy byl významně větší u pacientů s chronickou GI toxicitou 2. a vyššího stupně, než u pacientů s toxicitou 1. stupně anebo bez projevů toxicity ($p=0.04$, $p=0.01$, respektive $p=0.02$). Medián objemu rektu, který obdržel dávku 60 Gy byl 62.1% u mužů s chronickou GI toxicitou 2. a vyššího stupně, respektive 56.8% u mužů bez projevů tohoto stupně toxicity ($p=0.04$) (Obrázek 3). Analýza DVH neprokázala vztah mezi radiační zátěží močového měchýře a incidencí chronické GU toxicity.

Obrázek 3.: Rozložení hodnot R60 u chronické gastrointestinální (GI) toxicity



R60 objem rektu (%) zatížený dávkou 60 Gy; G1 skupina pacientů s chronickou GI toxicitou stupeň 0-1; G2 skupina pacientů s chronickou GI toxicitou stupeň 2-3

Diskuse

Potenciál trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) spočívá v tom, že poskytuje prostor pro redukci objemu tkáně zatíženého vysokou dávkou záření. 3D-CRT využívá moderní

technologie k tomu, aby se tvar cílového objemu co nejvíce blížil trojrozměrnému obrazu tumoru. Možnost prostorového tvarování cílového objemu vede ke snížení radiační zátěže okolních zdravých tkání. Z pohledu klinického může být přínos 3D-CRT dvojnásobný. Lze očekávat redukci toxicity při aplikaci konvenčních dávek záření nebo je možné eskalovat dávku záření, aniž by došlo k významnému nárůstu toxicity.

Primárním cílem radikální radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty je eradikace nádoru. Selhání radioterapie může vést k lokální progresi onemocnění a zároveň může dojít k rozvoji vzdálených metastáz. Recentní práce Coena a spol. retrospektivně analyzuje soubor 1469 pacientů, léčených radioterapií pro lokalizovaný karcinom prostaty v letech 1972-1999 [15]. Pravděpodobnost lokální kontroly a absence distančních metastáz 10 let po léčbě byla 79%, respektive 74%. V multivariátním modelu bylo lokální selhání terapie nejvýznamnějším prediktorem rozvoje metastáz. 10leté přežití bez přítomnosti vzdálených metastáz bylo 77% u pacientů s lokální kontrolou, respektive 61% u pacientů s lokálním selháním ($p<0.0001$). Metastazování se u pacientů s lokální recidivou objevilo poměrně dlouhou dobu po léčbě (medián 54 měsíců). Několik retrospektivních studií prokázalo významný vztah mezi dávkou záření a lokální kontrolou. Perez a spol. referovali o lepší lokální kontrole při dávce vyšší než 6500 cGy, zejména u pacientů ve stádiu C [16]. Podobně Hanks a spol. uvádějí u pacientů ve stádiu C pravděpodobnost výskytu lokální recidivy 5 let po ozáření 37% při dávce nižší než 6000 cGy, 36% při dávce 6000-6490 cGy, 29% při dávce 6500-6990 cGy a konečně 19% při dávce 7000 cGy anebo vyšší [17]. Zásadní význam dávky záření pro vyléčení karcinomu prostaty potvrdila v úvodu zmíněná randomizovaná studie fáze III z M. D. Anderson Cancer Center [4]. Zietman a spol. z Massachusetts General Hospital publikovali nedávno další randomizovanou studii u 393 pacientů, kteří obdrželi dávku 70.2 Gy nebo 79.2 Gy [18]. Pacienti byli ve stádiu T1-T2b a měli hodnotu PSA nižší než 15 ng/ml. 5leté přežití bez biochemického relapsu bylo 61.4% ve skupině s konvenční dávkou a 80.4% ve skupině s eskalovanou dávkou ($p<0.001$).

Při hodnocení chronické GI toxicity jsme vycházeli z kombinovaného skórovacího systému Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) [10,11]. Použili jsme modifikaci tohoto skórovacího systému podle doporučení Fox Chase Cancer Center (FC-LENT scale) a M. D. Anderson Cancer Center [12,13]. Uvedený skórovací systém vychází ze stupnice RTOG/EORTC. Navíc podle stupnice LENT/SOMA obsahuje kategorii funkce svěrače a přesněji definuje průjem a krvácení 1. a 2. stupně. Modifikace FC-LENT scale inkorporuje argonovou plasmakoagulaci a tak lépe definuje krvácení 2. a 3. stupně.

Chronickou GU toxicitu 2. a 3. stupně jsme v analyzovaném souboru pozorovali u 22/152 (14.5%), respektive u 6/152 (3.9%) pacientů. Incidence chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně pozorovaná v našem souboru pacientů je srovnatelná s publikovanými údaji. Hanks a spol. z Fox Chase Cancer Center analyzovali chronickou toxicitu v souboru 232 pacientů léčených 3D-CRT v dávkovém rozmezí 63-79 Gy [19]. Toxicita 2. stupně se objevila u 55/232 (24%) pacientů a toxicita 3. a 4. stupně u 12/232 (6%) pacientů. Zelefsky a spol. z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center udávají v souboru 743 pacientů léčených 3D-CRT 74 případů (9.7%) chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně [5]. Rektální krvácení 2. a 3. stupně postihlo celkem 65 pacientů (8.9%). Významným prediktivním faktorem pro rozvoj GI toxicity 2. a vyššího stupně byla dávka záření. 5letá pravděpodobnost rozvoje tohoto typu toxicity byla 7% při dávce 64.8-70.2 Gy, respektive 16% při dávce 75.6-81.0 Gy ($p<0.001$). Také my jsme zaznamenali trend ve smyslu většího výskytu chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně u pacientů s vyšší dávkou záření. Toxicitu tohoto typu jsme pozorovali u 11/39 (28.2%) nemocných, kteří obdrželi plánovanou dávku 74 Gy, respektive u 17/113 (15.0%) nemocných, kteří byli ozáření dávkou 70 Gy ($p=0.07$).

Analýza DVH v našem souboru pacientů prokázala, že radiační zatížení rektu je významným prediktorem rozvoje chronické GI toxicity. Objem rektu ozářený dávkou 60 Gy, 65 Gy, respektive 70 Gy byl významně větší u pacientů s chronickou GI toxicitou 2. a vyššího stupně, než u pacientů s toxicitou 1. stupně anebo bez projevů toxicity. Práce Huang a spol. retrospektivně vyhodnotila toxicitu u 163 pacientů, kteří byli léčeni pomocí 3D-CRT v dávkovém rozmezí 74-78 Gy [20]. Autoři zaznamenali významný vztah mezi incidencí chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně a objemem rektu, který byl ozářen dávkou 60 Gy, 70 Gy, 75.6 Gy a 78 Gy. 6leté riziko rozvoje rektálních komplikací bylo 54% u pacientů, kde více než 26.2% objemu rektu obdrželo dávku 70 Gy, respektive 13% u těch nemocných, kde objem rektu ozářený 70 Gy nepřekročil hodnotu 26.2% ($p=0.0001$).

Pouze 16/152 (10.5%) pacientů v našem souboru mělo projevy chronické GU toxicity 2. stupně. Chronická GU toxicita 3. stupně byla zaznamenána u 15/152 (9.9%) pacientů. 13/15 (86.7%) nemocných trpělo obstrukční symptomatologií, která musela být řešena invazivním způsobem. 2/15 (13.3%) pacientů byli klasifikováni jako GU toxicita 3. stupně z důvodu inkontinence, která si vynutila stálé používání vložek. O nízké incidenci chronické GU toxicity referovali Nichol a spol. u 140 pacientů léčených dávkou 75.6 Gy [21]. GU symptomy 2. a 3. stupně byly zaznamenány u 24%, respektive 2% pacientů.

Pojem chronická GU toxicita u pacientů léčených radioterapií pro karcinom prostaty je relativně široký. Pokud využíváme konformní techniku radioterapie a cílový objem je omezen na prostatu (prostatu a semenné váčky), oblast zatížená vysokou dávkou záření představuje hrdlo močového měchýře, prostatickou uretru a částečně bulbární uretru. Naprostá většina pozdních komplikací tak postihuje uretru, případně hrdlo měchýře, a nikoliv měchýř samotný.

Statistické vyhodnocení našeho souboru pacientů prokázalo významný vztah mezi celkovou incidencí chronické GU toxicity (stupeň 1-3) a invazivním urologickým výkonem v anamnéze. Samostatně byla analyzována podskupina pacientů s chronickou GU toxicitou 2. a vyššího stupně ($n=31$). Invazivní urologický výkon v anamnéze byl významným prediktorem rozvoje tohoto typu toxicity. Pozdní GU symptomy 2. a vyššího stupně se objevily u 15/49 (30.6%) pacientů, kteří před léčbou prodělali TURP/TVPE, respektive u 16/103 (15.5%) pacientů, kteří invazivní výkon nepodstoupili ($p=0.03$). Několik studií prokázalo vyšší incidenci pozdních urinárních komplikací po zevní radioterapii u pacientů, kteří před léčbou podstoupili transuretrální resekci prostaty [22,23]. Zelefsky a spol. udávají 5letou pravděpodobnost vzniku uretrální striktury 4% u pacientů po předchozím TURP v porovnání s 1% u pacientů bez invazivního výkonu v anamnéze ($p=0.03$) [5]. Otázkou zůstává, jak velký je podíl radioterapie na rozvoji uretrální striktury u pacientů po předchozím TURP. Řada urologických prací totiž prokázala, že riziko uretrální striktury u pacientů po TURP, kteří nikdy nepodstoupili radioterapii, se pohybuje v rozmezí 2-16% [24-26].

V souladu s údaji v literatuře jsme zaznamenali velmi nízký výskyt úplné inkontinence (stálé nošení vložek, chronická GU toxicita 3. stupně). Jednalo se pouze o 2 pacienty ze 152 (1.3%). Další 9/152 (5.9%) pacientů udávalo intermitentní používání vložek (chronická GU toxicita 2. stupně). Z celkového počtu 11 pacientů s inkontinencí 2. a 3. stupně měli 4 pacienti poruchu kontinence již před ozářením (2 pacienti nosili intermitentně vložky, 2 pacienti udávali únik moče po kapkách). Kromě toho 8/11 (72.7%) inkontinentních pacientů prodělalo před ozářením TURP/TVPE. Rozvoj inkontinence tudíž nelze přičíst jenom radioterapii. Souvislost mezi TURP a inkontinencí po radikálním ozáření prostaty popisují Dearnaley a spol. [27]. Inkontinenci moče 3. stupně mělo 8/225 (3.2%) pacientů, přičemž u 7 z nich předcházela radioterapií TURP.

Závěr

Výskyt chronické toxicity, provázející 3D-CRT karcinomu prostaty, se v našem souboru pacientů významně neliší od publikovaných údajů. Větší radiační zatížení rektu bylo spojena s významně vyšší incidencí chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně. Invazivní urologický výkon (TURP, TVPE) v ana-

mnéze byl významným prediktorem rozvoje chronické GU toxicity jakéhokoliv stupně.

*Práce byla podpořena Výzkumným záměrem
MZO 00179906 Ministerstva zdravotnictví ČR
a Grantem RASO ČOS.*

Literatura

1. Smit WGJM, Helle PA, van Putten WLJ, et al. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:23-29.
2. Sandler HM. 3-D conformal radiotherapy for prostate cancer. The University of Michigan Experience. In: Meyer JL, Purdy JA, editors. 3-D conformal radiotherapy. A new era in the irradiation of cancer. Basel: S. Karger; 1996. p. 238-243.
3. Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken RK, Lichter AS. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother Oncol* 1992;23:53-54.
4. 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.
5. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-2468.
6. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:685-698.
7. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:953-962.
8. Rada Národního onkologického registru České republiky. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 4. vydání 2. revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky; 1994.
9. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD; 1993.
10. 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.
11. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 1995;35:11-15.
12. Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:59-63.
13. Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-642.
14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
15. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3199-3205.
16. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, et al. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:581-591.
17. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299-1305.
18. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
19. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:501-510.
20. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1314-1321.
21. Nichol A, Chung P, Lockwood G, et al. A phase II study of localized prostate cancer treated to 75.6 Gy with 3D conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76:11-17.
22. Green N, Treible D, Wallack D. Prostate cancer: postirradiation incontinence. *J Urol* 1990;144:307-309.
23. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:95-99.
24. Meyhoff HH, Nordling J. Long term results of transvesical and transurethral prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20:27-33.
25. Schultz A, Bay-Nielsen H, Bilde T, et al. Prevention of urethral stricture formation after transurethral resection of the prostate: a controlled randomized study of Otis urethrotomy versus urethral dilation and the use of the polytetrafluoroethylene coated versus the uninsulated metal sheath. *J Urol* 1989;141:73-75.
26. Wurnschimmel E, Lipsky H. Urethral stricture after TURP and transvesical prostatectomy. *Urologe A* 1992;31:374-377.
27. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272.

Došlo: 18. 1. 2006

Přijato: 14. 4. 2006