

AKUTNÍ TOXICITA PROVÁZEJÍCÍ KONFORMNÍ RADIOTERAPII KARCINOMU PROSTATY

ACUTE TOXICITY ASSOCIATED WITH CONFORMAL RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

ODRÁŽKA K.¹, VACULÍKOVÁ M.¹, PETERA J.¹, ZOUHAR M.¹, VAŇÁSEK J.², MORÁVEK P.³, ZOUL Z.¹, STEJSKAL J.⁴, PROŠVIC P.³, ŠKRABKOVÁ Z.⁵, KADEČKA D.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové

² Radioterapeutické oddělení Nemocnice Pardubice

³ Urologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴ Radioterapeutické oddělení Nemocnice Jihlava

⁵ Ústav biofyziky Lékařské fakulty University Karlovy Hradec Králové

Abstrakt: Východiska a cíl: Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) je účinnou metodou v léčbě řady malignit. Vyhodnotili jsme incidence a prediktory akutní toxicity u pacientů léčených 3D-CRT pro lokalizovaný karcinom prostaty. **Material a metody:** V období od prosince 1997 do června 1999 jsme pomocí 3D-CRT léčili 102 pacientů s T1-T3 karcinomem prostaty. 81 pacientů bylo ozářeno dávkou 70 Gy (ICRU), zatímco 21 pacientů s T3 tumorem obdrželo 74 Gy. Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval prostatu a bazi semenných váčků (T1, T2) nebo prostatu a celé semenné váčky (T3). Plánovací cílový objem (PTV) byl vytvořen přidáním lemu 10 mm (15 mm kraniokaudálně) k CTV. Pole byla individuálně tvarována pomocí vícelistového kolimátoru. Akutní gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicita byla hodnocena podle skórovacího systému EORTC/RTOG. Zaznamenávali jsme trvání obtíží po ukončení radioterapie (<4 týdny versus ≥4 týdny). Zkoumali jsme vztah mezi parametry objemových histogramů (DVH) a akutní toxicitou. **Výsledky:** Většina pacientů neměla žádné nebo pouze mírné (stupeň 1) projevy akutní toxicity. Léky ke zmírnění GI a GU symptomů (stupeň 2) vyžadovalo 29/102 (28.4%), respektive 12/102 (11.8%) pacientů. Zaznamenali jsme pouze jeden případ GI toxicity 3. stupně (1.0%). Závažná GU toxicita (stupeň 3 a 4) se vyskytla u 6/102 (5.9%) pacientů. Neprokázali jsme žádný vztah mezi incidencí a závažností akutní toxicity a věkem, stádiem, dávkou (70 Gy versus 74 Gy), invazivním výkonem v anamnéze (transuretrální resekce prostaty TURP, transvesikální prostatektomie pro benigní hyperplázii prostaty TVPE) a pánevní lymfadenektomií. Nepozorovali jsme souvislost ani mezi DVH parametry a akutní toxicitou. Významný vztah byl zaznamenán mezi trváním akutní GU toxicity a invazivním výkonem (TURP nebo TVPE) v anamnéze. Obtíže přetrvávaly déle než 4 týdny u 48.0% pacientů s pozitivní anamnézou oproti 26.0% pacientů s negativní anamnézou (p=0.03). Interval mezi TURP/TVPE a zahájením radioterapie neměl vliv na GU toxicitu. **Závěr:** Incidence závažných akutních komplikací byla v našem souboru pacientů přijatelná. Invazivní výkon (TURP nebo TVPE) předcházející radioterapii byl spojen s prodlouženou akutní genitourinární toxicitou.

Klíčová slova: Karcinom prostaty; Konformní radioterapie; Akutní toxicita

Summary: Background and Purpose: Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) is an effective method in the management of various neoplasms. We evaluated the incidence and predictors of acute toxicity in patients treated with 3D-CRT for localized prostate cancer. **Materials and Methods:** Between December 1997 and November 1999, 102 consecutive patients with T1-T3 prostatic carcinoma were treated using 3D-CRT. 81 patients were treated with a dose of 70 Gy (ICRU), while 21 patients with T3 tumors received 74 Gy. The clinical target volume (CTV) included prostate and the base of seminal vesicles (T1, T2) or prostate and the entire seminal vesicles (T3). A circumferential margin of 10 mm (15 mm superiorly and inferiorly) was added to CTV to create the planning target volume (PTV). The treatment fields were individually shaped using a multileaf collimator. Acute gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) toxicity was graded according to EORTC/RTOG scoring system. Symptoms duration after the completion of radiotherapy (<4 weeks vs. ≥4 weeks) was recorded. The correlation between dose-volume histogram (DVH) parameters and the observed acute toxicity was investigated. **Results:** The majority of patients experienced no or only mild (Grade 1) acute toxicity symptoms. Medication for GI and GU symptoms (Grade 2) was required by 29/102 (28.4%) and 12/102 (11.8%) of patients, respectively. Only one case of Grade 3 GI toxicity (1.0%) was observed. There were 6/102 (5.9%) of patients with severe (Grade 3 and 4) GU toxicity. No relationship was seen between the incidence and severity of the acute toxicity and age, stage, dose (70 Gy vs. 74 Gy), prior invasive procedure (transurethral resection of the prostate TURP, transvesical prostatectomy for benign prostatic hyperplasia TVPE), and pelvic lymphadenectomy. Moreover, no significant differences were recorded between DVH parameters and acute toxicity. There was a strong relationship between the duration of acute GU toxicity and prior invasive procedure (TURP or TVPE). Symptoms persisted more than 4 weeks in 48.0% of patients with a positive history compared to 26.0% of patients with a negative history (p=0.03). The interval between TURP/TVPE and the start of radiotherapy had no impact on GU toxicity. **Conclusions:** The incidence of severe acute complications was acceptable in our cohort of patients. A history of invasive procedure (TURP or TVPE) was associated with prolonged acute genitourinary toxicity.

Key words: Prostate cancer; Conformal radiotherapy; Acute toxicity

Úvod

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty umožňuje aplikaci vysoké dávky záření do cílového objemu při současném šetření okolních zdravých tkání. Expo-

zice rektu a močového měchýře je při této technice nižší než při technice konvenční. Soffen a spol. [26] popisují při konformní technice 4 polí průměrnou redukcí dávky v kritických orgánech o 14%. Objem rektu a močového měchýře zatížený

vysokou dávkou záření (90% izodoza) může být redukován o více než 40% ve srovnání s konvenční technikou [3,14]. Dozimetrické výhody 3D-CRT jsou spojeny s omezením morbidity. Leibell a spol. [11] zaznamenali akutní toxicitu stupně 2 u 32% pacientů ozářených dávkou 64,8-75,6 Gy; akutní toxicita 3. stupně se objevila jenom v jednom případě (0,8%). Nedávno publikovaná aktualizace tohoto souboru zahrnovala 743 pacientů ozářených 64,8-81,0 Gy [32]. Léky ke zmírnění gastrointestinálních (GI) a genitourinárních (GU) obtíží 2. stupně byly podávány u 17%, respektive 37% pacientů. Pouze jeden pacient (0,1%) měl GI symptomy 3. stupně a 5 pacientů (0,7%) mělo GU symptomy 3. stupně. Nebyl prokázán vztah mezi dávkou a výskytem akutních obtíží.

Výsledky tří randomizovaných studií, které hodnotí akutní toxicitu, nejsou jednotné [9,17,28]. Pollack a spol. [17] nezjistili signifikantní rozdíl v akutní toxicitě 2. a vyššího stupně při konvenční radioterapii (70 Gy) v porovnání s konformní radioterapií (78 Gy). Studie v Royal Marsden Hospital [28] hodnotila obtíže na základě dotazníku a opět nebyl prokázán rozdíl mezi konformní a konvenční technikou při ozařování nádorů v oblasti pánve. Nedávno publikovaná práce Koperla a spol. [9] zahrnovala 266 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 66 Gy. Autoři pozorovali významnou redukci akutní GI toxicity 2. stupně (19% versus 32%) v rameni s konformní technikou oproti konvenční technice ($p=0,02$). Odděleným hodnocením rektosigmoidální a anální toxicity bylo zjištěno, že benefit 3D-CRT se projevil především díky výrazně nižší expozici anu. Signifikantní rozdíl v akutní GU toxicitě nebyl zaznamenán.

V naší studii jsme se soustředili na incidenci a trvání akutní toxicity u pacientů léčených 3D-CRT pro karcinom prostaty a vyhodnotili jsme významnost potenciálních prediktorů toxicity.

Materiál a metody

Soubor pacientů

V období od prosince 1997 do června 1999 jsme na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové léčili pomocí 3D-CRT 102 pacientů s karcinomem prostaty. Do studie byli zahrnuti nemocní s lokalizovaným onemocněním, bez klinického či chirurgického průkazu uzlinového postižení a bez průkazných vzdálených metastáz – klinické stádium T1-3, NX (N0), M0 podle TNM klasifikace z roku 1992 [18]. Vstupní vyšetření zahrnovalo anamnézu, fyzikální vyšetření, transrektální ultrasonografii (TRUS), CT pánve, scintigrafii skeletu, snímek plic, krevní obraz, standardní biochemii a prostatický specifický antigen (PSA).

Charakteristika souboru je shrnuta v Tabulce 1. Průměrná doba sledování je 23 měsíců. Předchozí invazivní urologický výkon (transuretrální resekce prostaty TURP, transvezikulární prostatektomie pro benigní hyperplázii prostaty TVPE) byl zaznamenán u 37 ze 102 (36,3%) pacientů. Průměrný interval mezi TURP nebo TVPE a zahájením radioterapie byl 55 týdnů (10-350 týdnů). Diagnostickou pánevní lymfadenektomií (PLA)

podstoupilo 23/102 (22,5%) pacientů. Hormonální léčba (orchiektomie nebo LH-RH analog a antiandrogen) neoadjuvantní v délce 2-3 měsíců, adjuvantní anebo obojí byla indikována u pacientů s objemným tumorem. U pacientů ve stádiu T3 byly hormony podávány ve 22/26 (84,6%) případech.

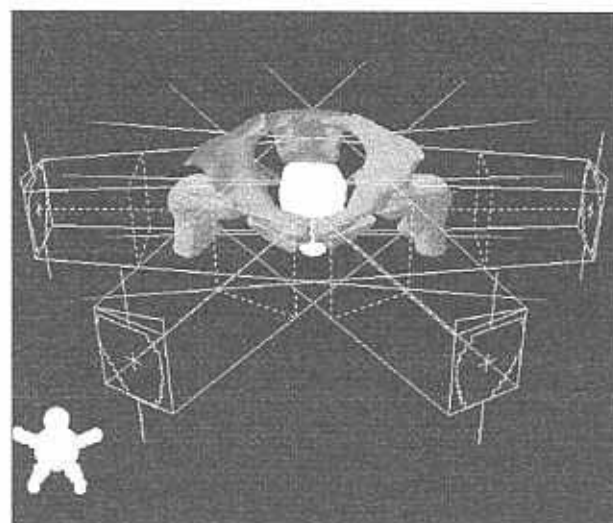
Technika radioterapie

Pacienti byli simulováni a ozařováni v poloze na zádech s plným močovým měchýřem. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí standardní vakuové podložky (Vac-Lok; MED-TEC) od horní třetiny stehna kranálně po chodidla kaudálně. Plánovací CT řezy byly prováděny v 5 mm rozesupech při tloušťce řezu 5 mm.

Plánování bylo u všech pacientů prováděno pomocí 3D plánovacího systému (Cadplan 2.7.9., Varian). Respektovali jsme doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 Report [8]. Na jednotlivých CT řezech byly vyznačeny následující struktury: objem tumoru (gross tumor volume GTV), rektum, močový měchýř a hlavičce femurů. GTV zahrnoval prostatu a bazi semenných váčků u tumorů T1 a T2, respektive prostatu a celé semenné váčky u stádia T3. Klinický cílový objem (clinical target volume CTV), který zohledňuje mikroskopické šíření nemoci, odpovídal GTV. Plánovací cílový objem (planning target volume PTV) jsme vytvořili automatickou objemovou expanzí kolem CTV (10 mm anteroposteriorně a laterálně a 15 mm kranio-kaudálně). PTV počítá s pohybem vnitřních orgánů a s chybou při nastavení pacienta [2,19]. Větší lem kranio-kaudální jsme volili proto, že definice apexu prostaty na CT řezech je zatížena jistou nepřesností [5,22]. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř a femury) jsme zakreslovali v souladu s doporučením ICRU 50 Report v řezech PTV a dále v řezech do 1 cm nad a 1 cm pod oblastí PTV.

32/102 (31,4%) pacientů bylo ozářeno technikou 3 stejně vážených polí (0° , 90° , 270°) s klíny. U zbývajících 70/102 (68,6%) pacientů jsme použili techniku 4 stejně vážených klínových polí (2 boční pole 90° , 270° a 2 přední šikmá pole 30° , 330°) (Obrázek 1). Důvodem pro změnu ozařovací techniky byla analýza objemových histogramů, při níž jsme zjistili, že technika 3 polí je spojena s relativně vysokou expozicí hlaviček femurů [14]. V současnosti proto standardně používáme techniku 4 polí. Cílové struktury byly zobrazeny z pohledu svazku záření (beam's eye view BEV) a svazek záření byl tvarován více-listovým kolimátorem (multileaf collimator MLC) (Obrázek 2). 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 optimaliza-

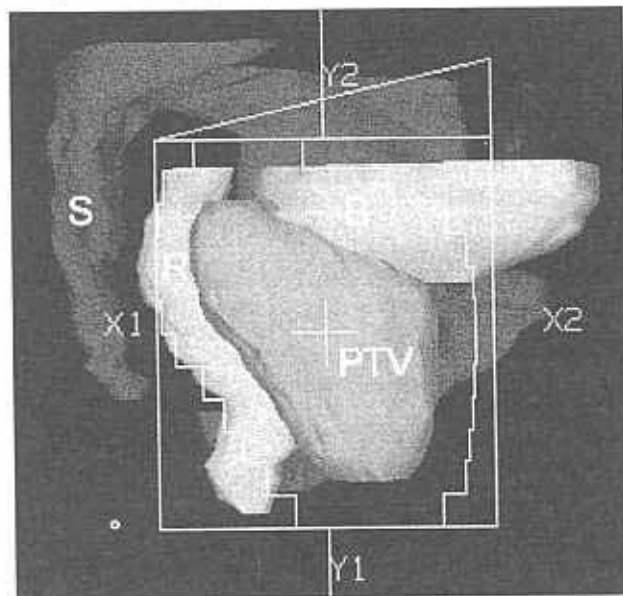
Obrázek 1 Konformní technika 4 polí (30° , 90° , 270° , 330°).



Tabulka 1: Charakteristika souboru (n = 102)

Věk (průměr, rozmezí)		
		68,9 (52-78)
Stádium	T1	23/102 (22,5%)
	T2	53/102 (52,0%)
	T3	26/102 (25,5%)
Vstupní PSA (medián, rozmezí)		12,6 (0,1-115)
Invazivní urologický výkon	TURP	26/102 (25,5%)
	TVPE	11/102 (10,8%)
Pánevní lymfadenektomie		23/102 (22,5%)
Hormonální léčba		40/102 (39,2%)
Dávka	70 Gy	81/102 (79,4%)
	74 Gy	21/102 (20,6%)

Obrázek 2 Pravé boční pole z pohledu svazku záření (BEV) tvarované vícelistovým kolimátorem (MLC). PTV plánovací cílový objem, R rektum, B močový měchýř, S kost křížová



ci plánu bylo využito objemových histogramů (dose-volume histogramů 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 35% objemu rekta a 45% 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 81/102 (79,4%) pacientů. Zbývajících 21/102 (20,6%) pacientů (všichni s lokálně pokročilým a objemným tumorem, klasifikovaným jako T3) obdrželo dávku 74 Gy během 7,5 týdne (2 Gy na frakci). Verifikace pomocí elektronického zobrazování polí na lineárním urychlovači byla prováděna jednou týdně (PortalVision 3.8, Varian).

Hodnocení akutní toxicity

Akutní gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) symptomy byly hodnoceny podle společného skórovacího systému European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Tabulka 2) [10,17]. Všichni nemocní byli během léčby zářením kontrolováni jedenkrát týdně, po jejím ukončení za 4 týdny, potom za 8 týdnů a dále ve 3-měsíčních intervalech. Do hodnocení akutní toxicity byly zahrnuty obtíže, které se objevily během ozařování a do 90 dnů od jejího ukončení. Medikace byla předepisována podle uvážení ambulantního lékaře. Při GI obtížích byl nejčastěji ordinován loperamid, difenoxylát a čípky s lokálním anestetikem. Při obtížích s močením jsme předepisovali analgetika v kombinaci se spasmolytiky a selektivní alfa-1 blokátory (tamsulosin). Zaznamenávali jsme, zda obtíže přetrvávají déle než 4 týdny, repektive déle než 12 týdnů, po ukončení radioterapie.

Statistika

Vyhodnocení vztahu mezi expozicí kritických orgánů a akutní toxicitou bylo provedeno na základě analýzy objemových histogramů. Generovali jsme DVH pro PTV, rektum a močový měchýř. Zaznamenali jsme střední, minimální a maximální dávku v rektu a močovém měchýři. Dále jsme odečetli objem orgánu (v % a v cm³), který obdržel definovanou dávku záření (60 Gy, 65 Gy, 70 Gy, 74 Gy). Kromě analýzy DVH jsme zkoumali výskyt akutní toxicity s ohledem na stádium (T1 a T2

Tabulka 2: EORTC/RTOG skórovací systém pro akutní GI a GU radiční toxicitu.

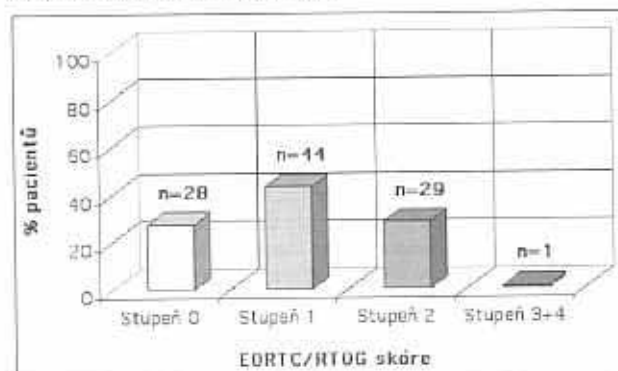
Stupeň	Do ní GI symptomy
1	Zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu; nepříjemné pocity v konečniku nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Průjem vyžadující parasymptolytika; odchod hlemu nevyžadující vločky; bolesti v konečniku nebo v břiše vyžadující analgetika
3	Průjem vyžadující parenterální výživu; výrazný odchod hlemu nebo krve vyžadující vločky; subileosní stav nevyžadující chirurgický výkon
4	Akutní nebo subakutní obstrukce, píštěl nebo perforace; GI krvácení vyžadující transfúzi; bolesti břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou nebo stomii
Stupeň	GU symptomy
1	Frekvence močení nebo nykturie 2x vyšší než před léčbou; dysurie nebo nucení na močení nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Frekvence močení nebo nykturie méně často než každou hodinu; dysurie, nucení na močení nebo křeče měchýře vyžadující medikamentózní léčbu
3	Frekvence močení a nykturie každou hodinu nebo častěji; dysurie, bolesti v páni nebo křeče měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik; významná hematurie (ne)provázená odchodem koagul
4	Hematurie vyžadující transfúzi; akutní obstrukce měchýře, která není způsobena odchodem koagul; ulcerace nebo nekróza

versus T3), předepsanou dávkou (70 Gy versus 74 Gy), věk, neoadjuvantní hormonální léčbu, předchozí invazivní urologický výkon a pánevní lymfadenektomii. Univariátní analýza vybraných proměnných byla provedena pomocí biostatistického programu NCSS 6.0.21. Významnost vztahu mezi spojitými proměnnými (DVH parametry, věk) a akutní toxicitou byla testována neparametrickým Mann-Whitneyovým testem. Diskrétní proměnné (stádium, dávka, hormonální léčba, invazivní výkon, PLA) byly testovány χ^2 testem, respektive Fisherovým testem, v kontingenčních tabulkách.

Výsledky

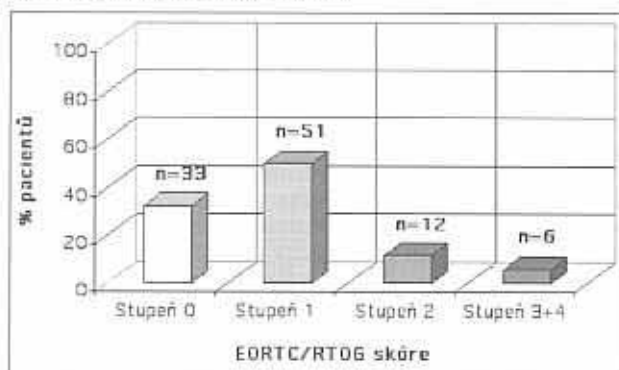
Výskyt akutní GI toxicity dokumentuje Obrázek 3. Léky ke zmírnění obtíží bylo třeba předepsat u 29/102 (28,4%) pacientů. Pouze v jednom případě (1,0%) jsme zaznamenali toxicitu 3. stupně (odchod hlemu a krve vyžadující nošení vloček). Stádium, dávka, hormonální léčba, invazivní výkon, PLA ani věk pacientů neměly vliv na incidenci, a trvání GI symptomů.

Obrázek 3 Incidence akutní GI toxicity.



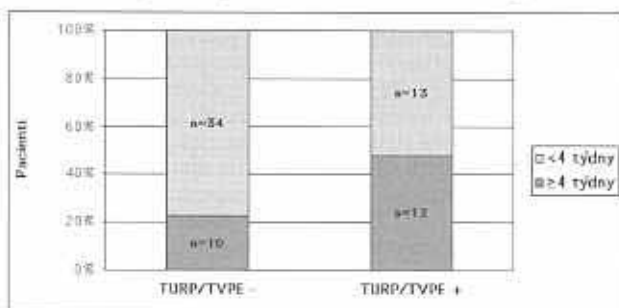
Obrázek 4 zachycuje výskyt akutní GU toxicity. Závažná akutní morbidita stupně 3 nebo 4 se objevila celkem u 6/102 (5,9%) pacientů. Ve dvou případech bylo důvodem močení v intervalu kratším než jednu hodinu (stupeň 3), zatímco ve čtyřech případech musel být v průběhu ozařování zaveden močový katétr pro retenci (stupeň 4). Léčba zářením nebyla u žádného

Obrázek 4 Incidence akutní GU toxicity.

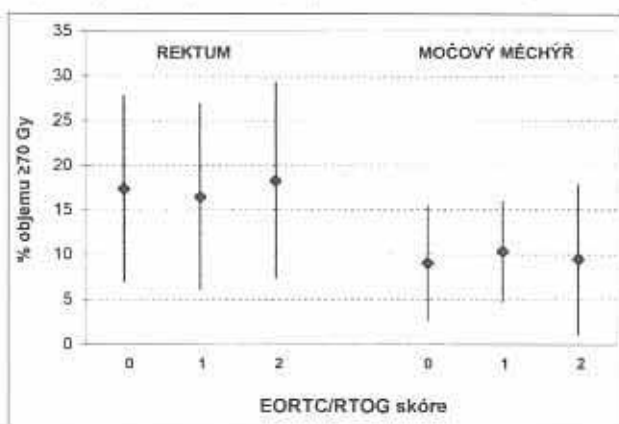


Obrázek 5 Vliv předchozího invazivního výkonu na trvání akutní GU toxicity.

TURP/TVPE- pacienti s negativní anamnézou invazivního výkonu, TURP/TVPE+ pacienti s pozitivní anamnézou invazivního výkonu.



Obrázek 6 Incidence akutní toxicity stupně 0-2 ve vztahu k objemu rizikových orgánů (% objemu \pm SD) exponovanému dávkou 70 Gy.



z pacientů přerušena déle než na jeden den. Močový katétr byl odstraněn do 3 měsíců od ukončení radioterapie u 3 ze 4 pacientů. Stádium, dávka, hormonální léčba, invazivní výkon, PLA ani věk pacientů neměly významný vliv na incidenci GU symptomů. Pozorovali jsme určitý trend mezi invazivním urologickým výkonem v anamnéze a výskytem závažné GU toxicity stupně 3 a 4 ($p=0.11$).

Známky GU toxicity přetrvávaly více než 4 týdny po ozáření u 22/69 (31,9%) pacientů, kteří měli symptomy GU toxicity (stupeň 1-4) v průběhu léčby. Invazivní urologický výkon (TURP, TVPE) v anamnéze byl významným prediktorem trvání akutních GU symptomů (Obrázek 5). Čtyři a více týdnů po ukončení radioterapie přetrvávaly příznaky GU toxicity u 12/25 (48,0%) pacientů s pozitivní anamnézou invazivního výkonu ve srovnání s 10/44 (22,7%) pacientů s negativní anamnézou ($p=0.03$). Za dvanáct týdnů po léčbě mělo obtíže celkem 7/69 (10,1%) původně symptomatických pacientů – 5/44

(11,4%) ve skupině bez předchozího IUP a 2/25 (8,0%) ve skupině s IUP. Interval mezi invazivním výkonem a zahájením radioterapie neměl vliv na trvání obtíží ($p=0.14$).

Analýza DVH neprokázala významnou souvislost mezi expozicí kritických orgánů a akutní toxicitou. Percentuální objem rektu a močového měchýře, zatížený dávkou 70 Gy, ve vztahu k akutní toxicitě stupně 0-2 zachycuje Obrázek 6. Větší objem močového měchýře exponovaný dávkou 74 Gy byl spojen s vyšším výskytem závažné GU morbidity (stupeň 3 a 4); závislost ovšem nedosáhla hranice statistické významnosti ($p=0.06$) a vztah je navíc ovlivněn nízkým počtem pacientů s těžkou toxicitou ($n=6$).

Diskuse

U karcinomu prostaty je prokázán vztah mezi dávkou záření a lokální kontrolou [7,15]. Konvenční radioterapie je limitována dávkou přibližně 70 Gy. Smit a spol. [25] popsali 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. Analýza studií RTOG 7506 a 7706 prokázala významně vyšší incidence závažné urinární toxicity (stupeň 3) při překročení dávky 70 Gy [10]. Technický pokrok v posledních letech (přesná trojrozměrná rekonstrukce na podkladě CT řezů, zdokonalení počítačových algoritmů 3-D kalkulace dávky, tvarování polí individuálními bloky nebo pomocí MLC) umožnil zavedení konformní radioterapie do klinické praxe. 3D-CRT přináší výhodu lepší distribuce dávky a nižší expozice rektu a močového měchýře v porovnání s konvenční technikou [27,29]. Sami jsme porovnali objemové histogramy u 10 pacientů léčených konvenční box technikou s histogramy 10 pacientů léčených 3D-CRT. Střední dávka na rektum a močový měchýř byla o 20%, respektive o 15% nižší při konformní technice [14].

Dosavadní zkušenosti svědčí o tom, že tolerance 3D-CRT je velmi dobrá. Akutní GI toxicita stupně 2 se pohybuje v rozmezí 15-69% a výskyt toxicity stupně 3 a 4 obvykle nepřesahuje 5% [1,9,17,33]. Vijayakumara spol. [30] zaznamenávali obtíže provázející radioterapii v týdenních intervalech a popsali nižší akutní toxicitu stupně 2 při 3D-CRT oproti konvenční technice. Koper a spol. [9] porovnávali akutní toxicitu provázející konformní a konvenční radioterapii v randomizované studii. Akutní GI morbidita stupně 2 byla signifikantně nižší ve skupině s konformní technikou oproti technice konvenční – 19% versus 32% ($p=0.02$). Incidence akutní GI toxicity byla v našem souboru nízká a odpovídala údajům v literatuře. Léky ke zmírnění obtíží (stupeň 2) bylo nutno použít u 29/102 (28,4%) pacientů. Podrobný rozbor těchto 29 pacientů ukázal, že u 12 z nich převládaly obtíže rektosigmoideální, zatímco u 10 obtíže anální. Sedm pacientů vyžadovalo medikaci na obojí typ symptomů současně. Pouze u jednoho pacienta (1,0%) se vyskytly symptomy hodnocené jako stupeň 3.

Akutní GU morbidita provázející 3D-CRT je i při dávkách vyšších než 70 Gy přijatelná. V Memorial Sloan-Kettering Cancer Center léčili konformní radioterapií 743 pacientů s karcinomem prostaty klasifikovaným jako T1c-T3 [32]. Dávka byla postupně eskalována z 64,8 Gy na 81,0 Gy. Akutní GU symptomy vyžadující medikaci se vyskytly u 37% pacientů a závažná toxicita (stupeň 3 a 4) je udávána pouze v 0,7% případů. Michalski a spol. [13] referovali nedávno o výsledcích studie RTOG 9406. Autoři hodnotili toxicitu u 288 pacientů léčených 3D-CRT dávkou 68,4 Gy (úroveň dávky I) a 73,8 Gy (úroveň dávky II). 25% pacientů vykazovalo GU obtíže stupně 2 a 1,7% pacientů mělo GU toxicitu stupně 3 nebo 4. Literatura zabývající se konvenční radioterapií karcinomu prostaty udává závažnou akutní GU toxicitu (stupeň 3 a 4) v rozmezí 0-10% [6,16,20,21]. V našem souboru pacientů byla incidence GU toxicity stupně 2 velmi nízká – 12/102 (11,8%) pacientů. Dva pacienti (2,0%) měli frekvenci močení v intervalu 1 hodinu nebo kratším (toxicita 3, stupně) a u čtyř pacientů (3,9%) jsme museli zavést močový katétr pro obstrukci uretry (toxicita 4, stupně). Močový katétr byl extrahován do 12 týdnů od ukon-

čení radioterapie u tří z těchto čtyř pacientů. Jeden pacient podstoupil opakovanou dilataci uretry a přechodně u něj bylo nutno zavést epicystostomii. Přirozená derivace moči byla obnovena po 6 měsících. Celkem 6/102 (5,9%) našich pacientů tedy trpělo závažnou akutní GU toxicitou stupně 3 nebo 4, což je incidence srovnatelná s publikovanými údaji. Za povšimnutí stojí fakt, že ve 4/6 (66,7%) případů předcházel radioterapii TURP nebo TVPE. Pozorovali jsme určitý trend mezi invazivním urologickým výkonem v anamnéze a vyšším výskytem závažné GU toxicity ($p=0.11$).

TURP/TVPE prodělalo před ozářeními 37/102 (36,3%) našich pacientů. To je přibližně třikrát více než v publikovaných souborech pacientů léčených 3D-CRT [1,32]. Vysoká frekvence IUP svědčí o tom, že značná část pacientů měla v době stanovení diagnózy obstrukční symptomatologii a vesměs se jednalo o lokálně pokročilé onemocnění. Tuto vlastnost souboru dokládá i poměrně vysoká hodnota vstupního PSA (medián 12,6). Traumatizace prostatické uretry invazivním výkonem s následným jizvením může vést ke strikturám. Edém prostaty provázející ozáření může mít potom za následek obstrukci zúžené části uretry s odpovídající symptomatologií.

Žádná z randomizovaných studií, které porovnávaly akutní toxicitu konformní a konvenční radioterapie v léčbě karcinomu prostaty, neprokázala významný rozdíl ve výskytu urinární morbiditě [9,17,28]. Zdá se, že příčinou urinárních symptomů je především mukozitida a edém v oblasti prostatické uretry. Svědčí o tom jednak charakter symptomů (časté močení, nucení na močení) a také nízká incidence akutní GU toxicity u pacientů léčených 3D-CRT po radikální prostatektomii [31]. Konformní radioterapie šetří oproti konvenční technice močový měchýř, ovšem prostatická uretra je ozářena plnou dávkou. Významnou redukcí akutních urinárních symptomů proto nemůžeme při 3D-CRT očekávat a výsledky zmíněných randomizovaných studií tomu odpovídají.

Zajímavé je zjištění, že v našem souboru pacientů byl IUP významným prediktorem trvání akutní GU toxicity. Déle než 4 týdny po skončení radioterapie mělo obtíže signifikantně více pacientů, kteří prodělali TURP/TVPE oproti pacientům bez předchozí intervence ($p=0.03$). Pozitivní je skutečnost, že prolongovaná akutní GU toxicita měla omezené trvání. Za 12 týdnů od ukončení radioterapie mělo obtíže pouze 10,1% původně symptomatických pacientů. Neprokázali jsme rozdíl pokud jde o trvání toxicity v závislosti na charakteru invazivního výkonu – TURP versus TVPE ($p=0.74$). Soffen a spol. [26] zaznamenali, že u 3/26 (11%) pacientů léčených 3D-CRT přetrvávaly akutní symptomy déle než jeden měsíc. Údaj je společný pro GI a GU toxicitu. Chou a spol. [1] popisují v souboru 52 pacientů léčených konformní technikou residuální GU symptomy jeden měsíc po léčbě u 25% nemocných. Souvislost mezi TURP a výskytem a závažností GU toxicity autoři nepozorovali.

Literatura

1. Chou RH, Wilder RB, Ji M, et al. Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:115-119.
2. Dawson LA, Mah K, Franssen E, Morton G. Target position variability throughout prostate radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;42:1155-1161.
3. Dearnaley DP. Radiotherapy of prostate cancer: established results and new developments. *Semin. Surg. Oncol.* 1995;11:50-59.
4. 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.
5. Debois M, Oyen R, Maes F, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;45:857-865.
6. Douchez J, Allain YM, Cellier P. Prostatic cancer: Intolerance and morbidity of external radiotherapy. *Bull. Cancer (Paris)* 1985; 72: 573-577.
7. 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.

Interval mezi IUP a zahájením radioterapie může mít vliv na incidenci a charakter GU toxicity. V literatuře je doporučováno dodržet mezi TURP a ozářeními rozestup nejméně 4-8 týdnů, aby se omezilo riziko vzniku inkontinence a kontraktur hrdla měchýře [12,24]. V souboru našich pacientů byl tento interval velmi dlouhý (průměr 55 týdnů) a neměl vliv na výskyt ani trvání akutních GU obtíží.

Analýza objemových histogramů neprokázala vztah mezi incidencí a tíží akutní toxicity a objemem rizikových orgánů exponovaných určité dávkou záření. Zaznamenali jsme pouze určitý trend mezi výskytem GU toxicity stupně 3 a 4 a objemem močového měchýře, který byl ozářen dávkou 74 Gy ($p=0.06$). Nízký počet pacientů se závažnou GU toxicitou však neumožňuje činit žádné závěry.

Akutní symptomy spojené s radioterapií prostaty jsou sice nepříjemné a obtěžující, ale ve většině případů mají přechodný charakter. Naproti tomu pozdní komplikace jsou často chronického rázu a mohou významně snížit kvalitu života. Spojitost mezi výskytem a závažností akutních symptomů a rozvojem pozdních komplikací je předmětem diskusí [4,23,32]. Ve studii Zelefského a spol. [32] byla akutní toxicita prediktorem chronické toxicity. U pacientů s akutními GI symptomy 2. a vyššího stupně byla 5 let po léčbě pravděpodobnost rozvoje chronické GI toxicity 2. a vyššího stupně 19% v porovnání s 10% u nemocných, kteří měli akutní symptomy stupně 0-1. Podobně riziko rozvoje chronické GU toxicity 2. a vyššího stupně bylo větší u pacientů s akutními GU symptomy 2. a vyššího stupně (19%) než u pacientů s akutními GU obtížemi stupně 0-1 (7%). Mimoto předchozí TURP byl významným prediktorem rozvoje uretrální striktury (chronická GU toxicita 3. stupně). U pacientů, kteří prodělali TURP bylo pětileté riziko 4%, zatímco pacienti s negativní anamnézou vykazovali riziko 1%. Dearnaley a spol. [4] v randomizované studii porovnávali morbiditu konformní a konvenční radioterapie karcinomu prostaty u 225 mužů ozářených dávkou 64 Gy. Vztah mezi incidencí akutní toxicity a rozvojem chronické toxicity neprokázali.

Závěr

Výskyt akutní toxicity, provázející konformní radioterapii karcinomu prostaty, se v našem souboru pacientů významně nelišil od podobných publikovaných souborů. Neprokázali jsme vztah mezi incidencí a tíží symptomů a klinickými ani dozimetrickými proměnnými. Pacienti ozářovaní po předchozím invazivním urologickém výkonu (TURP nebo TVPE) měli prolongovanou akutní genitourinární toxicitu v porovnání s těmi, kteří invazivní výkon neprodělali. Významné je zjištění, že do tří měsíců od ukončení léčby akutní GU symptomy u většiny pacientů odezněly. Případný vliv invazivního výkonu na chronickou toxicitu bude předmětem dalšího sledování.

8. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission for Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1993.
9. Koper PCM, Stroom JC, Van Putten WLJ, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43:727-734.
10. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;21:935-939.
11. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;28:55-65.
12. Mansfield JT, Stephenson RA. Does transurethral resection of the prostate compromise the radical treatment of prostate cancer? *Semin. Urol. Oncol.* 1996;14:174-177.
13. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;46:391-402.

14. Odrážka K, Vaňásek J, Vaculíková M, Zoubár M, Kadečka D, Konformní versus konvenční radioterapie karcinomu prostaty: úzomietrické porovnaní s využitím objemových histogramů. *Klinická onkologie* 1999;12:61-65.
15. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Logsdon MD, Lai PP, Lockett MA. 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.
16. Ploysongsang S, Aron BS, Shehata WM, et al. Comparison of whole pelvis versus small field radiation therapy for carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1986;27:10-16.
17. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;34:555-564.
18. Rada národního onkologického registru. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 4. vydání 2. revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky; 1994.
19. Ragazzi G, Mangili P, Fiorino C, et al. Variations of tumor control and rectum complication probabilities due to random set-up errors during conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 1997;44:259-263.
20. Ray GR, Bagshaw MA. The role of radiation therapy in the definitive treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Ann. Rev. Med.* 1975;26:567-588.
21. Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years experience. *Radiology* 1973;106:407-418.
22. Sandler HM, Bree RL, McLaughlin PW, Grossman HB, Lichter AS. Localization of the prostatic apex for radiation therapy using implanted markers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;27:913-919.
23. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;37:3-11.
24. Seymore CH, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12:1597-1600.
25. Smit WGJM, Helle PA, van Putten WLJ, Wijmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BHP. 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.
26. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;24:485-488.
27. Soffen EM, Hanks GE, Hwang CC, Chu JC. Conformal static field therapy for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;20:141-146.
28. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother. Oncol.* 1997;42:121-136.
29. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, McShan DL, Fraass BA, Lichter AS. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989;16:193-200.
30. Vijayakumar S, Awan A, Karim T, et al. Acute toxicity during external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of different techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;25:359-371.
31. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;39:327-333.
32. 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.
33. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Kelson S, Ling CC, Fuks Z. The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.* 1995;1:142-150.