

# Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita

## Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Toxicity

Doležel M.<sup>1,2,3</sup>, Odrážka K.<sup>1,2</sup>, Vaňásek J.<sup>1</sup>, Vaculíková M.<sup>4</sup>, Šefrová J.<sup>5</sup>, Jansa J.<sup>6</sup>, Mačingová Z.<sup>6</sup>, Zouhar M.<sup>6</sup>, Paluska P.<sup>6</sup>, Broďák M.<sup>7</sup>, Hartmann I.<sup>3,8</sup>

<sup>1</sup> KOC Pardubická krajská nemocnice a. s. a Multiscan s. r. o., Pardubice

<sup>2</sup> 1. lékařská fakulta UK v Praze

<sup>3</sup> LF UP v Olomouci

<sup>4</sup> Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

<sup>5</sup> Onkologická ambulance nemocnice Prachatice a. s., Hospic sv. Jana N. Neumanna, Prachatice

<sup>6</sup> Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

<sup>7</sup> Urologická klinika FN Hradec Králové

<sup>8</sup> Urologická klinika FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) hraje díky šetření zdravých tkání významnou roli v léčbě karcinomu prostaty. Prezentujeme zde výsledky akutní a chronické toxicity 233 mužů léčených eskalovanou dávkou záření pomocí techniky IMRT. **Materiál a metody:** Od června 2003 do prosince 2007 podstoupilo 233 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty radikální radioterapii. Sto šedesát nemocných bylo léčeno technikou IMRT na oblast prostaty a báze semenných váčků dávkou 78 Gy ve 39 frakcích, 73 mužů podstoupilo simultánní integrovaný boost. Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích na oblast prostaty a 73,8 Gy ve 41 frakcích na oblast semenných váčků. Pozdní toxicita byla hodnocena prospektivně dle RTOG/FC-LENT škály. **Výsledky:** U 30 pacientů (12,8 %) se projevila akutní gastrointestinální toxicita 2. stupně. Toxicita 3. ani 4. stupně nebyla zaznamenána. Akutní genitourinární toxicita 2., resp. 3. stupně se projevila u 42 (18,1 %), resp. 23 nemocných (9,9 %). Genitourinární toxicita 4. stupně byla přítomna u 9 mužů (3,8 %), u všech pro nezbytnost přechodného zavedení permanentního močového katetru. Při mediánu sledování 49,2 měsíce byla kumulativní incidence chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech 22,4 %. Kumulativní incidence pozdní genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech byla 17,7 %. **Závěr:** Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje dosahovat dávky 78–82 Gy s akceptovatelnou toxicitou.

### Klíčová slova

radioterapie s modulovanou intenzitou – karcinom prostaty – toxicita

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

KOC Pardubická krajská nemocnice a. s.  
a Multiscan s. r. o.  
Kyjevská 44  
532 03 Pardubice  
e-mail: dolezelm@email.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2013

Přijato/Accepted: 12. 6. 2013

## Summary

**Background:** Intensity modulated radiotherapy (IMRT) plays a crucial role in the treatment of prostate cancer thanks to its capacity for healthy tissue sparing. This work reports on the acute and late toxicity rates among 233 patients treated with high-dose IMRT. **Material and Methods:** From June 2003 to December 2007, 233 men with clinically localized prostate cancer underwent radical radiotherapy. One hundred sixty patients were treated with IMRT to the prostate and the base of seminal vesicles to 78 Gy in 39 fractions, 73 patients underwent simultaneous integrated boost. Prescribed doses were 82 Gy and 73,8 Gy in 41 fractions to the prostate and seminal vesicles, respectively. Late toxicity was evaluated prospectively using a RTOG/FC-LENT score. **Results:** Thirty patients (12.8%) experienced acute Grade 2 gastrointestinal (GI) toxicity. No acute Grade 3 or 4 GI toxicity developed. Forty two patients (18.1%) experienced acute Grade 2 genitourinary toxicity and 23 patients (9.9%) had Grade 3 GU toxicity. Grade 4 Genitourinary toxicity was observed in nine (3.8%) patients, due to a need of short-term urinary catheterization. With a median follow-up of 49.2 months, the estimated 5-year cumulative incidence of Grade  $\geq 2$  gastrointestinal toxicity was 22.4%. The estimated 5-year cumulative incidence of Grade  $\geq 2$  genitourinary toxicity was 17.7%. **Conclusion:** Intensity modulated radiotherapy enables dose escalation to 78–82 Gy with an acceptable toxicity.

## Key words

intensity modulated radiotherapy – prostate cancer – toxicity

## Úvod

Karcinom prostaty je ve vyspělých zemích nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění u mužů. Radiobiologická i retrospektivní klinická data opakovaně prokázala dávkovou závislost karcinomu prostaty [1–3]. Recentně čtyři prospektivní randomizované studie využívající 3D-CRT potvrdily lepší klinické výsledky v rameni s eskalovanou dávkou [4–7]. Ve všech randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu, a to u všech rizikových skupin. Pouze u pacientů se středním rizikem ve studii M. D. Anderson byl prokázán efekt pouze u nemocných s PSA větším než 10 ng/ml. Stejná studie však vzhledem k relativně dlouhé době sledování (108 měsíců) již byla schopna doložit u nemocných s PSA nad 10 ng/ml či s vysokým rizikem mimo redukce biochemického selhání i snížení klinického selhání a úmrtí na karcinom prostaty [8]. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a delším přežitím potvrdila [9].

Eskalace dávky pomocí 3D-CRT techniky s sebou mimo lepší výsledky bohužel přináší i vyšší toxicitu, zejména chronickou gastrointestinální. Ve všech uvedených randomizovaných studiích bylo pozorováno zvýšení GI toxicity 2. a vyššího stupně, v případě studie M. D. Anderson dokonce na 2násobek. Použití radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) vede k signifikantnímu snížení akutní a chronické rek-

tální toxicity. Vliv IMRT na redukci urinární toxicity nebyl dosud jednoznačně prokázán [10–13].

Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem. Kromě redukce radiačního zatížení okolních rizikových orgánů ale přináší rovněž možnost ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jediné frakci. Tato technika se nazývá simultánní integrovaný boost (SIB). Díky ní je možno ozářit objemy s rozdílným rizikem recidivy či perzistence tumorletální dávkou bez nutnosti eskalace dávky pomocí postupně se zmenšujících cílových objemů.

## Pacienti a metody

Od června 2003 do prosince 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové léčeno pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou 233 pacientů s verifikovaným karcinomem prostaty. Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas. Vyšetření před zahájením léčby obligátně zahrnovalo fyzikální vyšetření včetně palpce prostaty (digital rectal examination – DRE), odběr PSA (prostatic specific antigen), histologické vyšetření včetně Gleason skóre (GS), CT malé pánve, techneciový scan skeletu (99-mTc) a transrektální ultrazvukové vyšetření (transrectal ultrasonography – TRUS). Na základě těchto

vyšetření byli dle National Comprehensive Cancer Network guidelines pacienti rozděleni podle míry rizika relapsu do tří skupin – nízké, střední a vysoké riziko. Hormonální léčba byla prováděna u pacientů s vysokým rizikem, individualizována byla dle hodnoty GS. Pacienti ve vysokém riziku s nízkým GS byli léčeni formou neoadjuvantní hormonální blokady (LHRH analog + antiandrogen 4–6 měsíců před a v průběhu ozáření), pacienti s vysokým GS (8–10) byli léčeni dlouhodobou ablací androgenů (bilaterální orchiektomie či LHRH analog po dobu 2–3 let).

Pacienti byli léčeni v supinační poloze, horní končetiny zkřížené na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí vakuové podložky (Vac-Lock, MED-TEC). Před zahájením léčby byli pacienti poučeni o potřebě komfortně naplněného močového měchýře před provedením plánovacího CT i před jednotlivými frakcemi ozáření. Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů po 3 mm.

Použity byly dvě techniky – radioterapie s modulovanou intenzitou dávkou LD 78 Gy (IMRT 78) a technika simultánního integrovaného boostu s eskalací dávky na vlastní prostatu do dávky 82 Gy (SIB 82). U techniky IMRT 78 zahrnoval klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) celou prostatu a bázi semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu

a celé semenné vřívky. Plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) byl definován jako CTV s lemem 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močovú měchýř, sigma a tenké střevo) byly konturovány v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použito bylo pět koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, pět dní v týdnu. Dávka byla specifikována do ICRU bodu (izocentra). Při vlastním plánování, resp. schvalování plánu byla dodržována řada nepodkročitelných kritérií. Pokrytí PTV bylo považováno za dostačující při aplikaci minimálně 95 % dávky do 95 % objemu. Jako maximum bylo tolerováno v plánovacím cílovém objemu 107 % předepsané dávky. Dávku 70 Gy mohlo obdržet maximálně 35 % objemu močového měchýře. Obdobně 70 Gy bylo tolerováno maximálně na 25 % objemu rekta. Dávka 75 Gy byla přípustná maximálně pro 15 %, případně 15 ccm konečníku. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

Technika simultánního integrovaného boostu byla použita u 73 pacientů. U této techniky byly konturovány dva klinické cílové objemy. CTV1 zahrnoval pouze prostatu, CTV2 samotné semenné vřívky. PTV1 byl definován jako CTV1 s lemem 1 cm, PTV2 byl proveden expanzí CTV2 o 1 cm. Rizikové orgány byly konturovány stejně jako u předchozí techniky v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použito bylo pět koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci pro oblast PTV1 a 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci pro objem PTV2. Byla dodržena identická kritéria jako při konvenčním plánování IMRT techniky [14–16].

Pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni minimálně 1krát týdně a vždy rovněž současně s poslední ozařovací frakcí. První kontrola po ozařování byla za měsíc po ukončení léčby, druhá za tři měsíce po dokončení radioterapie a další vždy

**Tab. 1.1. EORTC/ROG skórovací systém pro akutní gastrointestinální (GI) toxicitu.**

Stupeň	Symptomy
1	zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu; nepříjemné pocity v konečníku nevyžadující medikamentózní léčbu
2	průjem vyžadující parasympatikolytika; odchod hlenu nevyžadující vložky; bolesti v konečníku nebo v břiše vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující parenterální výživu; výrazný odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky; subileus nevyžadující chirurgický výkon
4	akutní nebo subakutní obstrukce, píštěl nebo perforace; GI krvácení vyžadující transfuzi; bolesti břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou nebo stomii

**Tab. 1.2. EORTC/ROG skórovací systém pro akutní genitourinární (GU) toxicitu.**

Stupeň	Symptomy
1	frekvence močení nebo nykturie 2krát 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 pánvi nebo křeče měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik; hematurie (ne)provázená odchodem koagul
4	hematurie vyžadující transfuzi; akutní obstrukce měchýře, která není způsobená odchodem koagul; ulcerace nebo nekróza

**Tab. 1.3. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní gastrointestinální (GI) toxicitu.**

Stupeň	Symptomy
1	průjem; zvýšená četnost stolice; tenesmy nevyžadující medikaci; rektální krvácení méně než 1krát týdně
2	průjem vyžadující medikaci; rektální krvácení minimálně 2krát týdně; rektální krvácení vyžadující 1–2 koagulace; intermitentní užití inkontinentních vložek; bolesti vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující medikaci více než 2krát denně; rektální krvácení vyžadující transfuzi či více než dvě koagulace; trvalé používání inkontinentních vložek; pravidelné užívání opiátů pro bolesti
4	dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekróza, perforace, obstrukce)

**Tab. 1.4. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní genitourinární (GU) toxicitu.**

Stupeň	Symptomy
1	nykturie (2krát častější než před zahájením radioterapie); dysurie nevyžadující medikaci; dribbling; hematurie méně než 1krát týdně
2	nykturie více než 2krát častější (než před zahájením radioterapie); hematurie alespoň 2krát týdně či vyžadující 1–2 koagulace; užití inkontinentních vložek; analgetika pro bolest
3	nykturie více než 1krát za hodinu; hematurie vyžadující transfuzi či více než dvě koagulace; striktura uretry vyžadující dilataci; trvalé používání inkontinentních vložek; užití opiátů pro bolest
4	závažná hemoragická cystitida; nekróza či ulcerace MM; striktura měchýře vyžadující diverzi či cystektomii

v odstupu tří měsíců po dobu prvních dvou let. Následující tři roky se interval prodloužil na šest měsíců a po pěti letech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1krát ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření a odběru PSA. Při každé kontrole byla důsledně vyšetřována tolerance léčby se zaměřením na symptomy pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity. Pro její hodnocení byla použita Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria (tab. 1.1–1.4).

## Výsledky

Radikální radioterapií IMRT technikou na celou prostatu a bázi semenných váčků (IMRT 78) či pomocí techniky simultánního integrovaného boostu s eskalací dávky na oblast samotné prostaty do 82 Gy (SIB 82) bylo léčeno 233 mužů s verifikovaným karcinomem prostaty. Detailní analýza struktury pacientů týkající se věku, rizikové skupiny, objemu prostaty, urologické intervence v anamnéze, použité techniky a délky sledování je popsána v příložené tab. 2.

Akutní gastrointestinální toxicita 1. a 2. stupně byla zaznamenána u 37,8 % a 12,8 % mužů, přičemž zcela bez symptomů bylo 49,4 % pacientů. Symptomy akutní toxicity obvykle v průběhu času spontánně odezněly. Jejich přítomnost

po dobu více než čtyř týdnů byla přítomna pouze u poloviny nemocných.

Akutní genitourinární toxicita 1.–4. stupně byla přítomna u 35,6 %, 18,1 %, 9,9 % a 3,8 % mužů. Zcela bez příznaků léčby bylo 32,6 % nemocných. Všechny případy toxicity 4. stupně byly způsobeny nutností zavedení permanentního močového katetru. Ve všech případech se jednalo o toxicitu přechodnou – po ukončení radioterapie byl katetr odstraněn bez nutnosti opětovného zacévkování. Symptomy akutní genitourinární toxicity odezněly po čtyřech týdnech u 48,1 % mužů a po 12 týdnech u 82 % pacientů.

Riziko pozdní gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech bylo zaznamenáno u 22,4 % nemocných, riziko pozdní GI toxicity 3. stupně v pěti letech bylo 5,8 %. Pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně byla způsobena u všech pacientů chronickým rektálním krvácením vyžadujícím vícečetné koagulace. Medián doby výskytu GI toxicity grade 3 byl 18 měsíců. Symptomy nebyly trvalé, pouze u 23,1 % pacientů po prodělané argonové plazmakoagulaci bylo přítomno krvácení alespoň 1krát týdně při poslední vizitě.

Riziko pozdní genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech bylo zaznamenáno u 17,7 % mužů, riziko pozdní genitourinární toxicity 3. stupně v pěti letech bylo 10,6 %. Medián doby výskytu chronické genitourinární toxicity 3. stupně byl 29,2 měsíce. GU toxicita 3. stupně byla v polovině případů způsobena strikturou uretry vyžadující dilataci a ve zbylém počtu ekvivalentně inkontinencí s nutností trvalého používání vložek a nykturií. Medián doby výskytu striktury uretry byl 12 měsíců, medián doby výskytu inkontinence byl 25 měsíců a medián výskytu signifikantní nykturie 33 měsíců. Výskyt symptomů toxicity 3. stupně nebyl trvalý, pouze u 50 % pacientů byly přítomny symptomy genitourinární toxicity i u poslední vizity.

## Diskuze

Prospektivní randomizované studie zabývající se eskalací dávky potvrdily nejen lepší onkologické výsledky, ale bohužel rovněž i vyšší toxicitu léčby.

Ve studii M. D. Anderson, která rozdělila 301 pacientů do ramene 78 Gy a 70 Gy, byl pozorován výskyt chronické gastrointestinální a genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně ve studijním rameni 26 % a 10 %. Holandská studie CKVO 96–10 randomizovala 669 pacientů mezi ozáření 78 Gy vs 68 Gy, přičemž GI toxicita 2. a vyššího stupně byla sledována v eskalovaném rameni ve 32 % a GU toxicita grade  $\geq 2$  v 39 %. Nejpočetnější studie MRC RT01 rozdělila 843 pacientů do ramene 74 Gy a 64 Gy. Při mediánu sledování 5,2 roku byla pozdní gastrointestinální toxicita grade  $\geq 2$  dokumentována u 33 % pacientů a genitourinární toxicita identické závažnosti v 11 %. Poslední z prospektivních randomizovaných studií zkoumajících benefit eskalace dávky PROG 95–05 využila po teleterapii 50,4 Gy k boostu protony (28,8 Gy vs 19,8 Gy). U mužů s eskalovanou dávkou bylo pozorováno zvýšení pozdní GI toxicity 2. stupně v 17 % a GU toxicity 2. stupně ve 20 %.

Zmíněné randomizované studie použily k léčbě techniku 3D CRT. Je bezpochyby zajímavé, že při obdobné plánované dávce a identické používané škále hodnocení toxicity jsou výsledky natolik odlišné. Například genitourinární toxicita v holandské studii byla téměř 4násobná při srovnání s M. D. Anderson, což téměř svádí ke spekulaci, že se nejednalo o toxicitu kumulativní, ale při poslední kontrole.

Objektivní hodnocení chronické toxicity obzvláště vzhledem k ovlivnění kvality života je velice obtížné. Mezi jednotlivými užívanými škálami pro hodnocení toxicity existují významné rozdíly [17]. Dle názoru pacientů i dle literatury dochází k dominantnímu ovlivnění kvality života zejména při těžkém postradiačním krvácení, které vyžaduje opakované koagulace [18,19]. Pro hodnocení našeho souboru pacientů jsme použili Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Tato škála umožňuje velice detailně hodnotit a kvantifikovat stupeň postradiační proktitidy (obzvláště enteroragie), hematurie a inkontinence. Zatímco pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně je dle RTOG

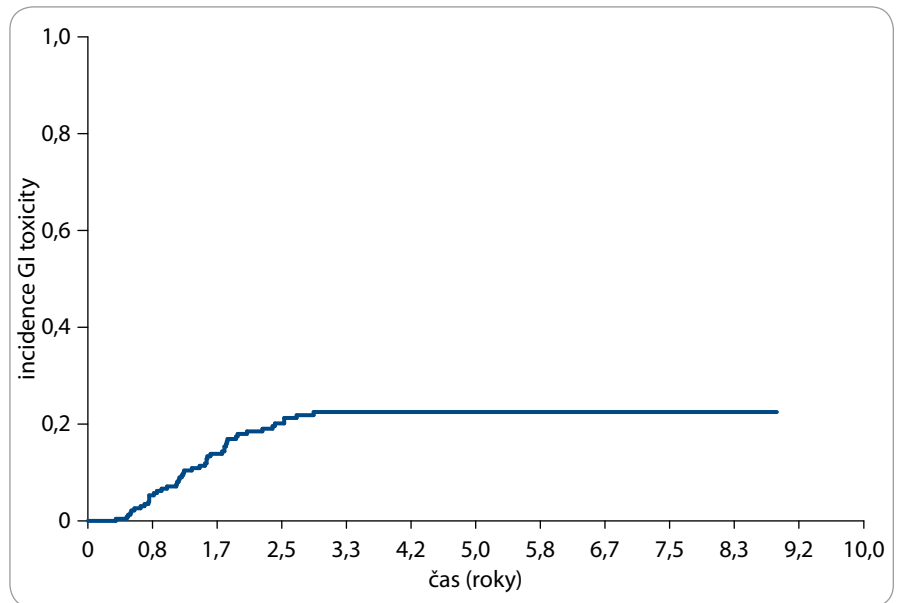
Tab. 2. Soubor pacientů.

<b>Počet pacientů</b>	233
<b>Věk</b>	71,3 let (51–84)
<b>Riziková skupina</b>	
nízké riziko	24 (10,3 %)
střední riziko	73 (31,3 %)
vysoké riziko	136 (58,4 %)
<b>Objem prostaty</b>	28 cc (10–109)
<b>Předchozí operace</b>	
TURP	22 (9,4 %)
TVPE	9 (3,9 %)
<b>Léčebná technika</b>	
IMRT 78 Gy	160 (68,7 %)
SIB 82 Gy	73 (31,3 %)
<b>Sledování</b>	49,2 měs. (6–107)

pouze krvácení vyžadující chirurgickou intervenci, dle LENT krvácení vyžadující transfuze či hyperbarickou terapii, dle RTOG/FC-LENT je jako 3. stupeň hodnoceno již krvácení vyžadující více než dvě aplikace koagulace [17,20]. Použití této škály samozřejmě následně vede ke zvýšení toxicity 3. stupně, a to více než 8krát při srovnání se škálou RTOG a asi 3krát při komparaci s LENT [17].

Přes zvolenou hodnotící škálu, pečlivé sledování a prospektivní charakter studie bylo u našich pacientů dosaženo pomocí IMRT nižší gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně a obdobné závažné toxicity genitourinární. Při srovnání s publikovanými studiemi dokumentujícími výsledky léčby radioterapie s modulovanou intenzitou jsme pozorovali toxicitu poněkud vyšší. Nejvíce s uvedenými výsledky kontrastují data z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kde při ozáření prostaty dávkou 81 Gy bylo pozorováno krvácení z rektu pouze u 1,7 % pacientů [21]. Tato skutečnost může být způsobena prospektivním hodnocením toxicity na našem pracovišti, aktivní cílenou anamnézou při relativně častých vizitách, použitím RTOG/FC-LENT skórovacího systému, větším bezpečnostním lemem pro PTV na našem pracovišti a přísnějšími kritérii pro akceptaci našich plánů.

Při detailní analýze plánování je patrné, že většina světových pracovišť užívá při konturaci PTV menší bezpečnostní lem směrem k rektu než naše pracoviště. Výše zmíněné pracoviště Memorial Sloan-Kettering Cancer Center používá lem dorzálně 5–7 mm. Rovněž kritéria pro pokrytí cílového objemu se liší. V MSKCC akceptují  $V95 \geq 90$  (95 % objemu pokryto alespoň 90 % dávkou), zatímco naše kritérium bylo poněkud přísnější –  $V95 \geq 95$  (95 % objemu pokryto alespoň 95 % dávkou) [22]. Důvod pro přísnější kritéria a relativně větší lem směrem k rektu tkví jak ve skutečnosti, že významná část nádorů prostaty je uložena právě v periferní zóně prostaty, tak ve významné chybě nastavení bez použití techniky obrazem řízené radioterapie (IGRT) [23]. Použití IGRT do praxe vede díky nižšímu lemu a přesnému nastavení nejen k nižší toxicitě, ale rovněž k lepší biochemické kontrole [24,25].



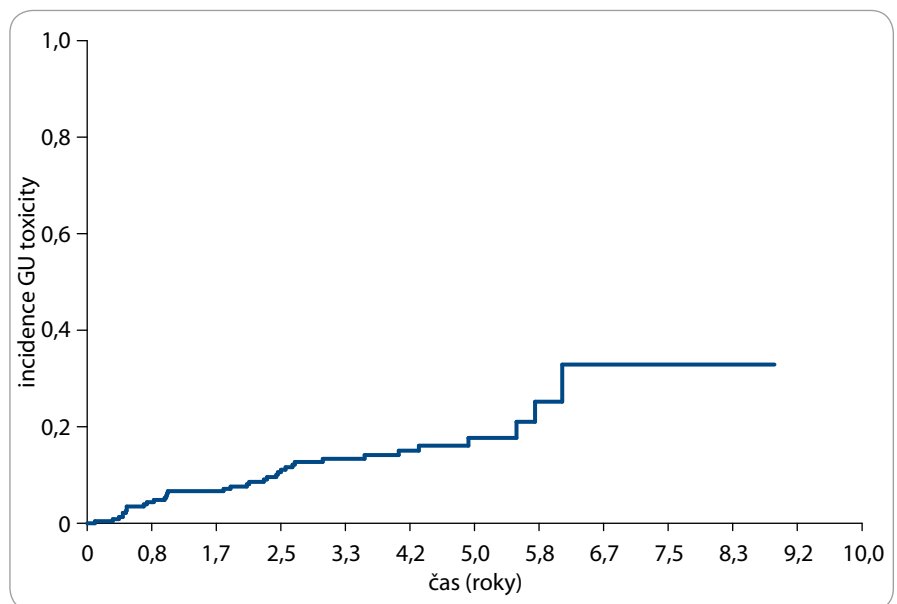
Graf 1. Kumulativní incidence GI toxicity 2. a vyššího stupně.

Významným faktorem ovlivňujícím míru chronické toxicity je rovněž čas [26–29]. Naprostá většina symptomů pozdní postradiační gastrointestinální toxicity je pozorována v prvních třech letech po ukončení radioterapie. Data z Fox Chase Cancer Centre potvrzují naše pozorování, že medián doby do výskytu rektální toxicity je 18 měsíců [30]. Jistě je tedy možno tvrdit, že doba sledování je dostatečná k vytvoření závěru, že sledovaná chronická gastrointesti-

nální toxicita je validní a objektivní. S postupem času již nelze předpokládat signifikantní změny hodnot GI toxicity. V případě hodnot pozdní GU toxicity je možno očekávat postupný pozvolný růst hodnot. Tento postupný nárůst je potvrzen mnoha studiemi s dlouhou dobou sledování [31,32].

### Závěr

Použití radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje eskalovat dávku při



Graf 2. Kumulativní incidence GU toxicity 2. a vyššího stupně.

akceptabilní toxicitě léčby. Dalším krokem k cílenější a bezpečnější léčbě je použití obrazem řízené radioterapie.

## Literatura

- Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8–12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427–435.
- Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63(1): 11–26.
- 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(3): 491–500.
- Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD et al. Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988.
- Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 488–498.
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: Result of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1097–1105.
- 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(10): 1233–1239.
- Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1310–1317.
- Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(4): 1368–1373.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55(3): 241–249.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 53(3): 1111–1116.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(3): 876–881.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(3): 229–237.
- Odrážka K, Zouhar M, Petera J et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med* 2005; 21(4): 129–135.
- Doležel M, Odrážka K, Vaculíková M et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(4): 197–202.
- Doležel M (ed.). Cílená radioterapie karcinomu prostaty. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus HK 2011: 96.
- Šefrová J, Paluska P, Odrážka K et al. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 233–241.
- Stalmeier PF, van Tol-Geerdink JJ, van Lin EN et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3096–3100.
- van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN et al. Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment? *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4581–4586.
- 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(1): 59–63.
- Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1415–1419.
- Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 48–57.
- Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 58–66.
- Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 125–129.
- Vaňásek J, Odrážka K, Doležel M et al. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 361–366.
- Odrážka K, Doležel M, Vanasek J et al. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13(2): 138–143.
- Odrážka K, Doležel M, Vanasek J et al. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2010; 17(9): 784–790.
- Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J et al. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(3): 156–163.
- Odrážka K, Vaculíková M, Doležel M et al. Chronická toxicita trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2006; 19: 222–227.
- Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1): 77–83.
- 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(11): 2460–2468.
- Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1257–1280.