

# Hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie karcinomu prostaty

## Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer

Krupa P.

Klinika radiační onkologie MOÚ Brno

### Souhrn

**Východiska:** Radioterapie karcinomu prostaty patří při použití konvenční frakcionace k nejdélšímu radioterapeutickým sériím. Snaha o zkrácení celkové doby ozařování přináší benefit nejen pacientům, ale také snižuje zátěž radioterapeutických pracovišť. **Materiál a metody:** Bylo ozařováno 205 pacientů s karcinomem prostaty, a to dávkou  $20 \times 3,0$  Gy na oblast prostaty, 4 frakce týdně (nízké riziko) nebo dávkou  $21 \times 3,0/2,1$  Gy na oblast prostaty / 2/3 semenných váčků (střední a vysoké riziko), střídavě 4 a 3 dny v týdnu. **Výsledky:** Akutní toxicita podle Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Therapy of Cancer (RTOG/EORTC): *Genitourinární trakt:* G0 49 %, G1 32 %, G2 16 %, G3 1 % a G4 2 %. *Gastrointestinální trakt:* G0 79 %, G1 19 % a G2 2 %. Chronická toxicita podle Radiation Therapy Oncology Group / stupnice Fox Chase Cancer Center (RTOG/FC-LENT): Medián sledování je 5,1 roku. Pacienti s dobou sledování < 1 rok byly z hodnocení vyřazeny. *Genitourinární trakt:* G0 71 %, G1 21 %, G2 5 %, G3 1 % a G4 2 %. *Gastrointestinální trakt:* G0 83 %, G1 13 %, G2 11 % a G3 1 %. **Závěr:** Frakcionace  $20-21 \times 3,0$  Gy 3-4x týdně se jeví z hlediska toxicity jako bezpečná metoda. Ke zhodnocení biochemické kontroly je třeba delší sledování.

### Klíčová slova

radioterapie – hypofrakcionace – karcinom prostaty

### Summary

**Background:** Conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer belongs to the longest radiotherapy courses. Shortening of the overall duration of the course not only brings a benefit to the patients, but also decreases the workload of radiation oncology departments. **Material and methods:** A total of 205 patients with prostate cancer were irradiated with the dose of  $20 \times 3.0$  Gy to the prostate, 4 fractions a week (low risk) or  $21 \times 3.0/2.1$  Gy to the prostate / 2/3 of seminal vesicles, 3 and 4 fractions a week alternately (intermediate and high risk). **Results:** Early toxicity by Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Therapy of Cancer (RTOG/EORTC): *Genitourinary tract:* G0 49%, G1 32%, G2 16%, G3 1% and G4 2%. *Gastrointestinal tract:* G0 79%, G1 19% and G2 2%. Late toxicity by Radiation Therapy Oncology Group / Fox Chase Cancer Center (RTOG/FC-LENT): The median follow-up is 5.1 years. Patients with the follow-up < 1 year were excluded. *Genitourinary tract:* G0 71%, G1 21%, G2 5%, G3 1% and G4 2%. *Gastrointestinal tract:* G0 83%, G1 13%, G2 11% and G3 1%. **Conclusion:** The fractionation scheme  $20-21 \times 3.0$  Gy, 3-4-times a week seems to be a safe method according to the toxicity. For biochemical control evaluation, longer follow-up is needed.

### Key words

radiotherapy – hypofractionation – prostate cancer

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Pavel Krupa, Ph.D.  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: krupa@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 2. 2019  
Přijato/Accepted: 15. 6. 2020

doi: 10.14735/amko2020580

## Úvod

Karcinom prostaty je po kožních nádorech druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů. Kurativní radioterapie (RT) je spolu s radikální prostatektomií základní léčebnou modalitou. Pokud je užitá konvenční frakcionace s dávkou  $40 \times 2,0$  Gy v průběhu 8 týdnů, jedná se současně zřejmě o časově nejnáročnější ozařovací sérii ve srovnání s jinými diagnózami. Tento typ léčby tak tvoří významný podíl na vytížení radioterapeutických pracovišť. Jakékoli snížení počtu aplikovaných dávek je proto zajímavé pro snížení vytíženosti ozařovacích přístrojů, pro plátce péče a v neposlední řadě také pro zvýšení komfortu pacienta. To platí ve všech případech, pouze pokud současně nedojde k neúměrnému zvýšení akutních či pozdních nežádoucích účinků.

## Dva přístupy ke zkrácení doby ozařování

V RT platí obecné pravidlo, že dávka 1,8–2,0 Gy na frakci představuje ideální poměr mezi protinádorovým účinkem na straně jedné a akutní a pozdní toxicitou na straně druhé. Aplikace této dávky 5 dní v týdnu je označována jako **konvenční frakcionace** neboli **normofrakcionace**. Pokud je aplikována vyšší jednotlivá dávka, roste riziko pozdních nežádoucích účinků více než protinádorový efekt. Tato **hypofrakcionace** (pokud RT probíhá méně než 5× týdně) nebo **akcelerovaná hypofrakcionace** (5× týdně) tak byla dlouho vyhrazena především pro RT s paliativním záměrem. Možnost používat (akcelerovanou)

hypofrakcionaci bez významného navýšení pozdní toxicity dovolují dva základní přístupy, které zde označujeme jako stereotaktický a radiobiologický.

### Stereotaktický přístup

Aby došlo k radiačnímu poškození orgánu takovou mírou, že se klinicky projeví jako pozdní toxicita, je třeba ozářit určitou dávkou určitý objem. Tyto parametry se pro různé orgány liší. U převážně **sériových** orgánů je pro vznik toxicity rozhodující maximální dávka. Příkladem je mícha, kde po překročení limitní dávky strmě roste pravděpodobnost jejího přerušení. Naopak u převážně **paralelních** orgánů, jako jsou např. plíce nebo játra, je poškození klinicky významné pro ozáření určitého objemu. Příkladem může být ozáření velmi malého okrsku plíce velkou dávkou. I pokud dojde k úplné fibrotizaci a vyřazení tohoto drobného okrsku z funkce, klinicky to pacient nemusí a pravděpodobně nebude vůbec pozorovat. Většina orgánů, kam patří u karcinomu prostaty především močový měchýř a konečník, vykazuje smíšený charakter, kdy je třeba dodržet jak maximální dávku, tak dávku v objemu.

Moderní techniky radioterapie, a nemusí se jednat doslova o stereotaktické ozařování, dosahují velmi dobrého rozložení dávky v těle pacienta. Oblasti vysokých dávek jen v malé míře vybočují mimo stanovený cílový objem, směrem od něj potom dávka strmě klesá. Se vzrůstající přesností obrazové navigace (radioterapie řízená obrazem – image-guided radiation therapy – IGRT)

je možné zmenšovat bezpečnostní lem, a tím také celý cílový objem.

### Radiobiologický přístup

Jak již bylo naznačeno výše, při změně velikosti jednotlivé dávky se mění odpověď tkání, a to různou mírou podle svého charakteru. Při navýšení dávky na frakci většinou roste pozdní toxicita výrazně rychleji než protinádorový efekt. Toto všeobecné tvrzení kvantifikuje tzv. lineárně kvadratický (LQ) model. Jeho modifikací lze vypočítat dávku EQD2 (equivalent dose), která vyjadřuje, jak velká dávka aplikovaná frakcionací po 2 Gy, má stejný účinek jako dávka aplikovaná zvoleným frakcionačním režimem. V tomto matematickém vztahu figuruje dávka na frakci, celková dávka a parametr specifikující chování dané tkáně – konstanta  $\alpha/\beta$ . Z rovnice plyne, že většina nádorů a tkáně zodpovědné za projevy akutní toxicity ( $\alpha/\beta \sim 10$  Gy) jsou jen málo závislé na změně frakcionace. Naopak tkáně zodpovědné za pozdní toxicitu ( $\alpha/\beta \sim 3-6$  Gy) vykazují s rostoucí jednotlivou dávkou výrazně vyšší EQD2.

Karcinom prostaty (a do určité míry i některé další tumory) vykazují oproti jiným nádorům odlišné vlastnosti. Při zvyšování jednotlivé dávky protinádorový účinek stoupá, a to rychleji než pravděpodobnost pozdních nežádoucích účinků. Nejčastěji udávanou hodnotou  $\alpha/\beta$  je 1,5 Gy, podle recentní studie je to 2,4 Gy [1]. Alespoň teoreticky by tak zvýšení jednotlivé dávky při zachování celkové ekvivalentní dávky (EQD2) mělo umožnit snížení pozdní toxicity při zachování protinádorového efektu. Tab. 1 ukazuje hodnotu EQD2 pro různé frakcionační režimy a různé tkáně.

Tab. 1. Ekvivalentní dávky pro různé tkáně a frakcionační režimy.

Dávka	EQD2 (Gy) pro různé $\alpha/\beta$ (Gy)			
	10	5	3	1,5
$40 \times 2,0$ Gy	80	80	80	80
$21 \times 3,0$ Gy	68	72	76	81
$15 \times 3,7$ Gy	63	69	74	82
$5 \times 7,25$ Gy	52	63	74	90

$\alpha/\beta = 10$  Gy odpovídá většině nádorů a tkáním zodpovědným za akutní toxicitu.

$\alpha/\beta = 3-5$  Gy odpovídá tkáním zodpovědným za pozdní (chronickou) toxicitu.

$\alpha/\beta = 1,5$  Gy odpovídá pravděpodobné hodnotě u karcinomu prostaty.

### Materiál a metody

V roce 2010 byla na našem pracovišti zařazena mezi standardní techniky hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie karcinomu prostaty (HART).

### Návrh protokolu

Při návrhu protokolu bylo stanoveno několik hlavních sledovaných faktorů. Jednalo se o pravděpodobnost lokální kontroly (tumor control probability – TCP), pravděpodobnost akutní a pozdní toxicity (normal tissue complication proba-

bility – NTCP) a celková délka ozařování. Bylo požadováno zlepšení ve výpočetných hodnotách všech uvedených parametrů. Na základě analýzy ozařovacích plánů 50 pacientů a následných výpočtech hodnot TCP a NTCP pomocí programu Biogray [2,3] byl stanoven protokol pro ozařování pacientů s nízkým a středním rizikem recurence. Pacienti s vysokým rizikem byli dle našeho tehdejšího standardu ozařování včetně pánevních uzlin a do tohoto souboru byli zahrnuti pouze v případě, že ozáření pánve z nějakého důvodu nebylo indikováno. Výsledný protokol byl stanoven takto: Pacienti s nízkým rizikem recurence byli ozařováni na oblast prostaty dávkou 20 × 3,0 Gy, čtyřikrát týdně. Vložení volného dne mělo zajišťovat udržení nízké míry akutní toxicity. Pacienti středního rizika byli ozařováni na oblast prostaty a bazí (dvou třetin) semenných váčků technikou simultánního integrovaného boostu dávkou 3,0/2,1 Gy. Pro zachování nízké úrovně akutní toxicity byly do ozařovacího schématu vloženy střídavě 1 den a 2 volné dny, ozařovalo se tedy střídavě 4 a 3 dny. Volba volných dní se přizpůsobovala provozním potřebám. Podrobnosti byly dříve publikovány ve studii autorů Krupa et al [4].

### Technika radioterapie

Přibližně 30 min před plánovacím CT a před každou frakcí vypil pacient 0,5 l vody. Byl také instruován, aby šel na toaletu, pokud možno co nejkratší dobu před CT či ozařováním. Současně měl dodržovat nenadýmavou dietu. IGRT byla prováděna před každou frakcí formou CT s kuželovým paprskem (cone beam CT). Pokud byla zjištěna příliš velká odchylka v náplni močového měchýře nebo konečníku ve srovnání s plánovacím CT, nebylo dovoleno pokračovat v ozařování, ale pacient byl instruován ke korekci. Radioterapie samotná byla prováděna technikou objemově modulované terapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT), při ozařování semenných váčků byl využit simultánní integrovaný boost (SIB).

### Soubor pacientů

Dle výše uvedeného protokolu bylo ozářeno 205 pacientů, medián věku 74 let

**Tab. 2. Charakteristika souboru. Pozdní toxicita byla hodnocena pouze u pacientů s dobou sledování > 1 rok. Procentuální hodnota pacientů léčených neoadjuvantní HT je vztažena k počtu pacientů v dané rizikové skupině.**

Charakteristika souboru			
<b>Dávka</b>			
nízké riziko:	20 × 3,0 Gy, 4× týdně		
střední a vysoké riziko:	21 × 3,0 Gy, střídavě 4× a 3× týdně		
n			
akutní toxicita	205		
pozdní toxicita	178		
věk při ukončení RT (roky)	74 (63–85)		
follow-up (roky)			
akutní toxicita	5,1		
pozdní toxicita	4,6		
<b>n dle rizika a aplikace hormonální léčby</b>			
nízké	n	69	34%
	HT	25	36%
střední	n	112	55%
	HT	65	58%
vysoké	n	24	12%
	HT	20	83%
DM		37	18%
TURP v anamnéze		9	4%
retence v anamnéze		4	2%

DM – počet pacientů s diabetes mellitus, HT – hormonální léčba, n – počet pacientů, TURP – transuretrální prostatektomie

(63–85). Pacienti nízkého rizika recurence tvořili 34 %, středního 55 % a vysokého 11 % souboru. Neoadjuvantní hormonální léčbu užívalo 36 % pacientů nízkého rizika (nasazeno mimo naše pracoviště), 55 % středního a 83 % vysokého rizika recurence. Medián doby sledování po léčbě činí 55 měsíců. Základní charakteristiku souboru uvádí tab. 2.

### Výsledky

#### Akutní toxicita

Akutní toxicita byla hodnocena dle Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Therapy of Cancer (RTOG/ EORTC), viz tab. 3. Zcela bez genito-urinárních (GEU) potíží (G0) bylo 49 % pacientů, toxicita

G1 byla zaznamenána u 32 %, G2 u 16 %, G3 u 1 % (2 pacienti) a G4 u 2 % (4 pacienti). Jednalo se o akutní močovou retenci s nutností zavedení permanentního močového katétru. Často uváděná hodnota toxicity shrnutá do jednoho čísla, tedy  $\geq$  G2, je 19 %. Zcela bez gastrointestinálních (GIT) potíží (G0) bylo 79 % pacientů, toxicita G1 byla zaznamenána u 19 %, G2 u 2 % pacientů. Toxicita G2 a 3 zaznamenána nebyla.

#### Chronická toxicita

Chronická toxicita byla hodnocena podle Radiation Therapy Oncology Group / Fox Chase Cancer Centre (RTOG/FC-LENT), které považujeme za podrobnější než systém RTOG/EORTC (tab. 4).

Tab. 3. Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC.

	G0	G1	G2	G3	G4
GIT	beze změn	nárůst četnosti či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci / / rektální diskomfort nevyžadující analgetika	průjem vyžadující parasympatolytika / / slizniční sekrece nevyžadující užití vložky / rektální či břišní bolest vyžadující analgetika	průjem vyžadující parenterální podporu / / těžký hlenovitý či krvavá sekrece vyžadující užití vložky / / abnormální břišní distenze	akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace / krvácení z GIT vyžadující transfuzi / / břišní bolest či tenesmus vyžadující dekompresi či diverzi
GEU	beze změn	dvojnásobná frekvence mikce, moč nevyžadující terapii	močení méně často než 1× za hodinu; dysurie, urgentní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika	močení častější než 1× za hodinu / dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující často narkotika / silná hematurie se sraženou krví, nebo bez sražené krve	hematurie vyžadující transfuze / akutní obstrukce močového měchýře (ne sekundárně sraženou krví) ulcerace či nekróza

GEU – genito-urinární systém, GIT – gastrointestinální trakt, RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Therapy of Cancer

Tab. 4. Hodnocení pozdních změn po ozáření podle RTOG/FC-LENT.

	G0	G1	G2	G3	G4
GIT	beze změn	průjem, zvýšená četnost stolice, tenesmy nevyžadující medikaci, rektální krvácení méně než 1× týdně	průjem vyžadující medikaci, rektální krvácení minimálně 2× týdně, rektální krvácení vyžadující 1–2 koagulace, intermitentní užití inkontinenčních vložek, bolesti vyžadující analgetika	průjem vyžadující medikaci více než 2× denně, rektální krvácení vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, trvalé používání inkontinenčních vložek, pravidelné užívání opiátů pro bolesti	dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekróza, perforace, obstrukce)
GEU	beze změn	nykturie (2× častější než před zahájením radioterapie), dysurie nevyžadující medikaci, hematurie méně než 1× týdně	nykturie více než 2× častější (než před zahájením radioterapie), hematurie alespoň 2× týdně či vyžadující 1–2 koagulace, intermitentní užití inkontinenčních vložek, analgetika pro bolest	nykturie více než 1× za hodinu, hematurie vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, striktura uretry vyžadující dilataci, trvalé používání inkontinenčních vložek, užití opiátů pro bolest	závažná hemoragická cystitida, nekróza či ulcerace močového měchýře, striktura měchýře vyžadující diverzi či cystektomii

GEU – genito-urinární trakt, RTOG/FC-LENT – Radiation Therapy Oncology Group / Fox Chase Cancer Centre

Do hodnocení chronické toxicity byli zařazeni pouze pacienti s dobou sledování alespoň 1 rok. Jejich počet je proto nižší než u pacientů hodnocených pro akutní

toxicitu. U některých pacientů s vyšším stupněm toxicity byl zaznamenán ústup potíží ať spontánně, nebo v důsledku léčebného zásahu (nejčastěji la-

serová koagulace). Medián doby sledování je 5,1 roku. Zcela bez chronických GEU potíží bylo 71 % pacientů, toxicita G1 byla zaznamenána u 21 %, G2 u 5 %,

G3 u 1 % a G4 u 2 % pacientů. U závažnějších stupňů toxicity se jednalo především o strikturu uretry vyžadující dilataci, inkontinenci nebo o nutnost dlouhodobého zavedení močového kátréru. Zcela bez chronických GIT potíží bylo 83 % pacientů, toxicita G1 byla zaznamenána u 13 %, G2 u 11 %, u jednoho pacienta byla zaznamenána toxicita G3 (krvácení vyžadující více než tři koagulace). Výsledky toxicity shrnuje tab. 5.

### Diskuze

Karcinom prostaty se od většiny ostatních nádorů liší svou citlivostí k vyšším dávkám záření charakterizovanou hodnotou konstanty  $\alpha/\beta$  v lineárně kvad-

Tab. 5. Akutní a pozdní toxicita.

Toxicita	Akutní toxicita (dle RTOG/EORTC)		Pozdní toxicita (dle RTOG/FC-LENT)	
	GEU	GIT	GEU	GIT
G0	49 %	79 %	71 %	83 %
G1	32 %	19 %	21 %	13 %
G2	16 %	2 %	5 %	11 %
G3	1 %	0 %	1 %	1 %
G4	2 %	0 %	2 %	0 %

GEU – genito-urinární trakt, GIT – gastrointestinální trakt, RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Therapy of Cancer, RTOG/FC-LENT – Radiation Therapy Oncology Group / Fox Chase Cancer Centre

Tab. 6. Výběr randomizovaných studií prokazujících noninferiornost hypofrakcionovaných režimů vůči konvenční frakcionaci.

	RTOG 0415		CHHiP		PROFIT	
období	2006–2009		2002–2011		2006–2011	
nízké (%)	1 115		3 133		1 206	
průměrný věk (roky)	67		69		72	
riziková skupina	nízké		nízké	15 %	střední	
			střední	73 %		
			vysoké	12 %		
medián follow-up (roky)	5,8		5,2		5,8	
dávka	CRT	HRT	CRT	HRT	CRT	HRT
	41 × 1,8 Gy	28 × 2,5 Gy	37 × 2,0 Gy	20 × 3,0 Gy	39 × 2,0 Gy	20 × 3,0 Gy
EQD2 (Gy)	70	80	74	77	78	77
<b>Akutní toxicita</b>						
GIT (%)	10	11 <sup>1)</sup>	25	38 <sup>6)</sup>	11	17
GEU (%)	27	27 <sup>2)</sup>	46	49 <sup>7)</sup>	31	31
<b>Pozdní toxicita</b>						
GIT (%)	14	22 <sup>3)</sup>	14	12 <sup>8)</sup>	14	9
GEU (%)	23	30 <sup>4)</sup>	9	12 <sup>9)</sup>	22	22
<b>Biochemická (Phoenix) nebo klinická recidiva</b>						
nízká (%)	8	6 <sup>5)</sup>	3	3		
střední (%)			13	10	20	18
vysoká (%)			14	16		

CRT – rameno s konvenční frakcionací, EQD2 – ekvivalentní dávka přepočtená na frakcionaci po 2 Gy, GEU – genito-urinární trakt, GIT – gastrointestinální trakt, HRT rameno s hypofrakcionací, n – počet účastníků.

<sup>1)</sup> p = 0,85, <sup>2)</sup> p = 0,95, <sup>3)</sup> p = 0,005, <sup>4)</sup> p = 0,009, <sup>5)</sup> p < 0,001, <sup>6)</sup> p < 0,0001, <sup>7)</sup> p = 0,34, <sup>8)</sup> p = 0,65, <sup>9)</sup> p = 0,07

ratickém (LQ) modelu. Ten je obecně přijímanou rovnicí pro hodnocení biologického účinku dávky ionizujícího záření ve vztahu k celkové dávce, velikosti jednotlivé dávky a dané tkáni (národu či zdravé) charakterizované právě hodnotou  $\alpha/\beta$ . LQ model pro karcinom prostaty předpovídá, že pokud je RT prováděna dávkami vyššími než 2 Gy, mělo by dojít při stejné pravděpodobnosti lokální kontroly ke snížení výskytu pozdních nežádoucích účinků. To zatím nebylo prokázáno žádnou dostatečně velkou randomizovanou studií fáze III. Přesto jsou různé hypofrakcionované režimy již zahrnuty do standardů velkých organizací, jako je National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Přímé srovnání mezi studii je obtížné, neboť využívají různé techniky radioterapie (trojrozměrná konformní radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou, objemově modulovaná radioterapie kyvem, helikální terapie, protonová léčba aj.), různé techniky obrazové navigace (IGRT), různé systémy hodnocení toxicity atd. Svůj význam pro akutní toxicitu může mít také zařazení různého počtu volných dní do ozařovacího schématu.

Řada observačních studií ukázala obdobné riziko akutní a pozdní toxicity ve srovnání s konvenční frakcionací. Několik randomizovaných studií si kladlo za cíl prokázat superioritu hypofrakcionačních režimů vůči konvenční frakcionaci [5–7]. Selhání těchto studií lze vysvětlit nedostatečnou statistickou silou zaznamenat malé rozdíly nebo nižší ekvivalentní bio-

logickou dávkou v hypofrakcionovaném rameni [8].

V roce 2016 byly publikovány výsledky tří rozsáhlých, statisticky silných noninferioritních studií. Studie CHHiP (n = 3 216, medián follow-up = 62 měsíců) ukázala, že frakcionace 20 × 3,0 nemá horší výsledky než 39 × 2,0 Gy, dávka 19 × 3,0 Gy však takových výsledků již nedosahuje [9].

V roce 2016 byly publikovány výsledky tří rozsáhlých, statisticky frakcionaci 20 × 3,0 Gy tak doporučuje jako nový standard. Studie RTOG 0415 [10] (n = 1 115, medián follow-up = 69 měsíců) randomizovala pacienty nízkého rizika recidivy. Prokázala noninferioritu režimu 28 × 2,5 Gy oproti 41 × 1,8 Gy za určitého navýšení pozdní GIT a GEU toxicity. Studie PROFIT [11] (n = 1 206, medián follow up = 72 měsíců) randomizovala pacienty středního rizika recidivy. Jedna polovina pacientů byla ozařována dávkou 39 × 2,0 Gy, druhá pak dávkou 20 × 3,0 Gy. Byla zjištěna noninferiorita hypofrakcionovaného režimu. Současně nebyl zaznamenán vzestup pozdní toxicity. Souhrn nejdůležitějších studií uvádí tab. 6.

## Závěr

Mírná hypofrakcionace 20–21 × 3,0 Gy s každodenní kontrolou cílového objemu a náplně močového měchýře a konečníku se jeví jako bezpečná metoda z hlediska akutní i pozdní toxicity.

## Literatura

1. Vogelius IR, Bentzen SM. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external

beam radiation therapy: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(4): 858–865. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.12.011.

2. Matula P, Koncic J, Dubinsky P et al. Biogray – a tool for simultaneous modelling of TCP/NTCP; evaluation of DVH and Quantec data. *Radiother Oncol* 2011; 98(0): S26. doi:10.1016/S0167-8140(11)71766-2.

3. Schmidt WFO, Wegeger J, Riedmann E. Biogray – a biological radiation treatment planning programme. Experiences and comments. *Strahlentherapie Und Onkol* 2006; 182: 200–201.

4. Krupa P, Ticha H, Kazda T et al. Early toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160(3): 435–441. doi:10.5507/bp.2016.008.

5. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated external-beam radiotherapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol* 2014; 88(5): 1074–1084. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.015.

6. Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3860–3868. doi:10.1200/JCO.2013.51.1972.

7. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localized prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1061–1069. doi:10.1016/S1473-0750(16)30070-5.

8. Royce TJ, Lee DH, Keum NN et al. Conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized noninferiority trials. *Eur Urol Focus* 2019; 5(4): 577–584. doi:10.1016/j.euf.2017.10.011.

9. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047–1060. doi: 10.1016/S1473-0750(16)30102-4.

10. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2325–2332. doi:10.1200/JCO.2016.67.0448.

11. Catton CN, Lukka H, Gu CS et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(17): 1884–1890. doi:10.1200/JCO.2016.71.7397.