

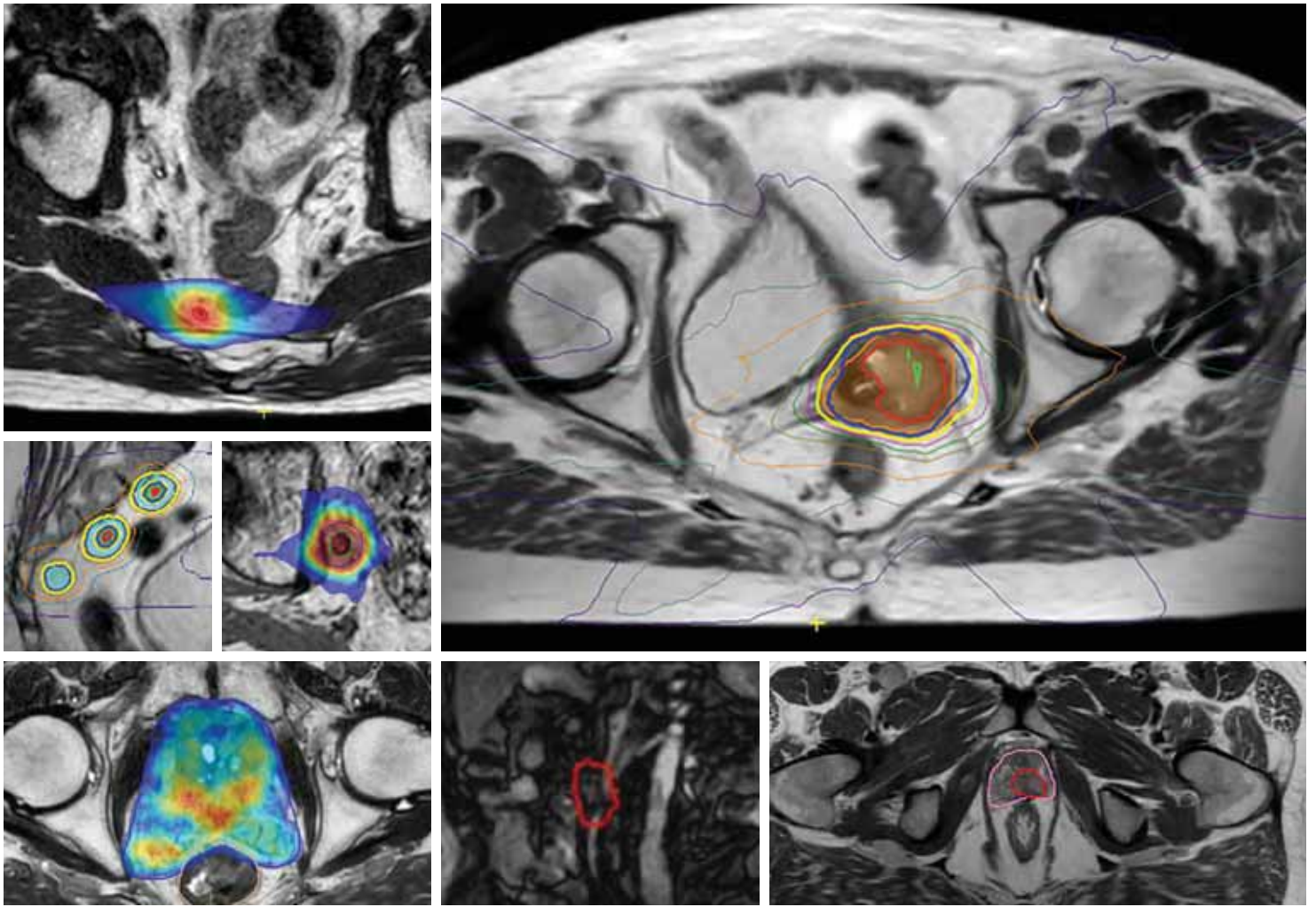
# KLINICKÁ ONKOLOGIE

**Radioterapie**

**Radiotherapy**

Kolektiv autorů





# See clearly every time you treat.

## Elekta Unity changes how you deliver radiation therapy.

For the first time, using MRI-guided radiotherapy, you can see the tumor's movements and its exact position while you're treating it. This is the precision you need to deliver a truly personalized treatment. Explore what precision radiation medicine with Elekta Unity can mean for your patients and your practice.



**Focus where it matters.**  
[elekta.com/seeUnity](http://elekta.com/seeUnity)

LADMRL190626 2.0  
Not commercially available in all markets.

 **Elekta**

# Obsah | Contents

## Editorial

**Onkologie využívá paprsky X už 125 let...** S5

## PŘEHLEDY | REVIEWS

**Ozařování pacientů s implantovanými elektronickými přístroji** S6

Radiotherapy of patients with implantable electrical devices

Bobek L., Burkoň P., Vrzał M., Odložilíková A., Peksa V., Šlampa P.

**Genová terapie v radiační onkologii** S16

Gene therapy in radiation oncology

Büchler T.

**Prostorová analýza recidiv glioblastomů v závislost na taktice adjuvantní radioterapie (stanovení cílových objemů dle RTOG vs. EORTC): představení akademické studie** S20

Spatial patterns of glioblastoma failure related to contouring strategy of adjuvant radiotherapy

(RTOG vs. EORTC target volumes approach): clinical trial introduction

Hejnová R., Holešovská A., Pospíšil P., Lakomý R., Hynková L., Selingerová I., Belanová R., Standara M., Jančálek R., Smrčka M., Fadrus P., Múčková K., Hendrych M., Chodúr T., Šiffelová K., Šána J., Procházka T., Slabý O., Šlampa P., Kazda T.

**Výživa během radioterapie u onkologických pacientů** S27

Nutrition during radiotherapy of cancer patients

Kocmanová E.

**Rádiobiologické aspekty reozařovania a ich modelovanie pri stanovení tolerančnej dávky u orgánov v riziku** S31

Radiobiological aspects of re-irradiation and their modelling in the determination of the tolerance

dose in organs at risk

Matula P., Končík J., Jasenčák M., Dubinský P.

**Postavení radioterapie v léčbě karcinomu rekta** S38

The role of radiation therapy in rectal cancer

Pospíšil P., Šlampa P.

**Sekundární nádory a radioterapie** S48

Secondary tumors and radiotherapy

Šlampa P., Šlampa J.

**Strava a její vliv na karcinom prostaty, se zaměřením na rostlinnou stravu** S52

Diet and its effect on prostate cancer, with a focus on plant-based diet

Štruncová D., Dymáčková R.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Cyberknife boost 5–10 Gy u lokálně pokročilých karcinomů nazofaryngu** **S60**  
Cyberknife boost 5–10 Gy for advanced nasopharyngeal cancer  
Čermáková Z., Cvek J., Knýbl L., Skácelíková E., Paračková T.
- TSEI u pacientů s mycosis fungoides – klinické výsledky** **S65**  
TSEI in patients with mycosis fungoides – clinical results  
Dolečková M., Chourová A., Králová D., Berkovský P.
- Hypofrakcionovaná akcelerovaná radioterapie karcinomu prostaty** **S80**  
Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer  
Krupa P.

## Onkologie využívá paprsky X už 125 let...

Nadpis napovídá, že od objevení paprsků X Wilhelmem Conradem Röntgenem uplynulo letos 125 let a já si dovoluji vyjádřit myšlenku, resp. pokračování nadpisu: „Byl bych rád, aby se našel univerzální preparát či postup, který by vyléčil všechny nádory bez použití ozařování.“ Všem čtenářům tohoto čísla Klinické onkologie je však ihned jasné, že je to nespílitelné přání.

Radioterapie bude v léčbě nádorů využívána možná ještě dalších 125 let a bude se dále vyvíjet. A následující práce v tomto supplementu Klinické onkologie jsou dokladem vývoje moderního způsobu léčby zářením.

Odborná veřejnost určitě ocení souhrnný pohled a návrh postupů při ozařování pacientů s implantovanými kardio-stimulátory, kardiovertery a podobnými systémy. Text práce hlavního autora MUDr. Bobka může být základem národního standardu pro ozařování těchto pacientů (kterých přibývá). Radioterapeutické pracoviště v Českých Budějovicích je hlavním střediskem České republiky

v celotělovém ozařování elektroniky; souhrnné výsledky a popis metodiky zpracované MUDr. Dolečkovou mají i významný edukační dosah. V souhrnném sdělení uvádí MUDr. Pospíšil nejnovější postupy v léčebné strategii u pacientů s nádory konečnicku. Ostravské pracoviště publikuje své výsledky radioterapie robotickým urychlovačem Cyberknife v léčbě nádorů nazofaryngu a naše pracoviště představuje výsledky hypofrakcionované akcelerované radioterapie nádoru prostaty. Vyhlášená radiobiologická skupina v Košicích pod vedením doc. Matuly se zamýšlí nad problematikou reiradiace, což je také často řešená otázka při rozhodování o léčbě recidivujícího onemocnění. Brněnskými autory je představena už zahájená akademická klinická studie srovnávající dva standardní postupy – RTOG a EORTC – v definici cílových objemů u glioblastomů. Já se svým synem, budoucím rentgenologem, jsme zpracovali dostupné prameny stran rizika vzniku sekundárních nádorů, neboť riziko radiačně indukovaných ná-

dorů je často v reklamě a na sociálních sítích z komerčních důvodů zbytečně nadhodnoceno. Zcela nově se v české literatuře objevuje zamýšlení nad kombinací radioterapie a genové terapie od doc. Büchlera. A poslední dvě publikace jsou věnovány i nutriční stránce onkologických a ozařovaných pacientů.

Ačkoli byl objev paprsků X jen šťastná náhoda (Röntgen tehdy zkoumal něco jiného), vedla tato „náhoda“ nejen k získání Nobelovy ceny, ale také k neuvěřitelně rychlému rozvoji odvětví v medicíně využívajících ionizující záření v léčbě a samozřejmě v diagnostice. Předkládané číslo časopisu Klinická onkologie je dokladem dalšího vývoje radioterapie.

S přáním hezkého zbytku léta a krásného podzimu bez další vlny virových infekcí

*Pavel Šlampa  
Klinika radiační onkologie  
LF MU a Masarykův onkologický ústav*

# Ozařování pacientů s implantovanými elektronickými přístroji

## Radiotherapy of patients with implantable electronical devices

Bobek L.<sup>1</sup>, Burkoň P.<sup>1,2</sup>, Vrzal M.<sup>1</sup>, Odložilíková A.<sup>1</sup>, Peksa V.<sup>1</sup>, Šlampa P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie MOÚ Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU Brno

### Souhrn

**Východiska:** Při ozařování nemocných s implantovanými srdečními elektronickými přístroji (cardiovascular implantable electronical device – CIED) hrozí reálné riziko jejich poškození běžným provozem radioterapeutických přístrojů. O poruchách se v publikacích referuje od zavedení prvních lineárních urychlovačů v 60. letech 20. století. Principy zajištění ochrany se díky hlubším znalostem a analýzám příčin a frekvence poruch postupně vyvíjejí. Nejčastěji citovaná doporučení v Evropě jsou holandská doporučení dle Hurkmans et al, resp. z nich vycházející německá doporučení DEGRO/DGK. V roce 2019 byla zveřejněna závěrečná zpráva Americké asociace fyziků v medicíně (American Association of Physicists in Medicine – AAPM), která je v několika zásadních přístupu odlišná, zejména co se týče akceptovatelné maximální dávky, ale i v opatřeních nutných během ozařování těchto pacientů, jako je nutnost EKG sledování pacienta v průběhu léčby. Ve světle současných poznatků AAPM taky upouští od indikací k chirurgické relokaci přístroje v případech, kdy nemohou být obecná doporučení dodržena. **Cíl:** Každé radioterapeutické pracoviště, které ozařuje pacienty s CIED, musí mít vypracovanou vnitřní směrnici, podle které v těchto případech postupuje. Naše práce podává ucelený přehled příčin a mechanismů poruch implantovaných přístrojů i obou uvedených přístupů k managementu ozařování pacientů s CIED a hledá optimální řešení pro tvorbu doporučení platných v ČR.

### Klíčová slova

radioterapie – kardiostimulátor – implantovatelný kardioverter-defibrilátor – CIED

### Summary

**Background:** Patients with implanted cardiovascular implantable electronical devices (CIED) undergoing radiotherapy are at a significant risk of malfunction of the device caused by external beam radiotherapy. Device failures are reported in literature ever since first linear accelerators have been in operation in 1960s. The principles of safe irradiation of these patients are developing with a deeper cause analysis of failures. In Europe, the most cited are Dutch Hurkmans' or DEGRO/DGK guidelines. The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 203's Report released in late 2019 is different in several key approaches, especially in the question of maximal accepted dose to the device and the need of ECG monitoring during the treatment. In the light of current knowledge, the AAPM also reduces indications for surgical CIED's replacement if the recommendations can't be reached. **Purpose:** It is necessary for every radiotherapy department to adopt internal directive for CIEDs carrying patient's treatment. This report brings a complex overview of causes and mechanisms of CIED's malfunctions and, considering both different patient's managements, it offers assets for regional guidelines in the Czech Republic.

### Key words

radiotherapy – pacemaker – implantable cardioverter-defibrillator – CIED

Tato práce byla podpořena MZ ČR – Konceptní rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Práce byla vypracována s grantovou podporou MZ ČR, grant č. 19-00354.

This work was supported by MH CR – Conceptual development of a research organization (MMCI 00209805) and by the grant of MH CR, AZV No. 19-00354.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Lukáš Bobek  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: lukas.bobek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2019

Přijato/Accepted: 29. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020S6



## Úvod

O poruchách implantovaných elektro-nických přístrojů se v publikacích referuje od zavedení prvních lineárních urychlovačů v 60. letech minulého století. Vzrůstající počet pacientů s těmito přístroji podstupujícími radioterapii byl příčinou většího množství případů, kdy došlo k jejich poruše, a praxe si postupně vyžádala systematický přístup k jejich managementu. První principy byly sepsány ve zpravodaji ASTRO (American Society for Radiation Oncology) v roce 1989. Doporučení zdůrazňovalo na prvním místě konzultaci s výrobcem přístroje, dále omezení celkové dávky na přístroj na 2 Gy a sledování pacienta během léčby i po jejím skončení [1]. První oficiální doporučení, jak postupovat při ozařování pacientů s CIED, vydala Americká asociace fyziků v medicíně (American Association of Physicists in Medicine – AAPM) v roce 1994 [2]. Od té doby se znalosti o možných poruchách a jejich příčinách značně rozšířily. Změnila se i samotná přístrojová technika – jednak ozařovací přístroje, jednak i samotná implantovaná elektronická zařízení. Navíc se kromě srdečních přístrojů používají mnohá další zařízení. Nizozemská doporučení z roku 2012 [29] se stala základem pro široce přijímaná a mnohými evropskými zeměmi adaptovaná německá doporučení DEGRO/DGK z roku 2015 [33]. AAPM v tom období zřídila pracovní skupinu, která sbírala a analyzovala dostupné informace a na základě jejich analýzy vydala koncem roku 2019 svoji obsáhlou závěrečnou zprávu s doporučeným postupem léčby těchto pacientů [3]. V ČR nebyl dlouho jednotný přístup; bylo sepsáno několik příruček, ale mnohdy jen na lokální úrovni pro potřeby jednotlivých pracovišť. Tato doporučení však neměla žádoucí dosah na celorepublikové úrovni, protože mnohá pracoviště takový dokument dosud neadoptovala [4]. Ve světle nových prací je proto namísto předložit podklady k aktualizaci těchto doporučení s ohledem na národní specifika v ČR. V předkládaném textu je souhrnný přehled o mechanismech a principech poruch, jejich předcházení v klinické praxi a přehled léčby těchto pacientů podle doporučení DEGRO/DGK z roku 2015 [33] a AAPM z roku 2019 [3].

## CIED a mechanismy vzniku poruch

Kardiostimulátory (implantable cardiac pacemaker – ICP) a defibrilátory (implantable cardioverter-defibrillator – ICD) se v anglosaské literatuře souhrnně označují jako implantovatelné srdeční elektronické přístroje (cardiac implantable electronic devices – CIED). Moderní CIED jsou komplexní přístroje poháněné nenabíjitelnou baterií a obsahují obvody komplementárních tranzistorů na bázi kov-oxid-polovodič (complementary metal-oxide-semiconductor – CMOS). Obsahují ultranízkenergetický mikroprocesor, polovodičovou paměť, bezdrátový komunikační kanál, elektrické obvody a elektrody.

V těchto částech může působením záření docházet k poškození s různými klinickými důsledky. Vysokoenergetické částice (elektrony, protony, neutrony), gama a rentgenové záření produkované moderními ozařovacími přístroji mají dostatek energie k excitaci obalových elektronů v součástkách CMOS nebo i k přerušování vazby mezi atomy, a tím ke vzniku aberantních nábojů a proudů generací elektron-děrových párů. Energie záření pak určuje množství vzniklých dvojic. V elektrických obvodech a elektrodách může docházet k poškození nebo ke změnám ve vodivosti a k indukci proudů. Poškození paměti může vést ke ztrátě nasbíraných dat, naprogramovaných nastavení nebo i k úplné ztrátě kontroly nad přístrojem. Senzitivita celku je pak zvýšena omezenou životností baterie [5].

Jeden z hlavních mechanismů poruch CIED vychází z **kumulace náboje** nebo z **parazitních proudů** v ozářených polovodičových materiálech, které způsobují nadměrný nebo až nezastavitelný tok uvnitř polovodičových součástek [6]. Tím dochází k elektrickým zkratům a únikům, ke změnám napětí, k vytvoření aberantních vodivých spojení atd. [5].

Další důležitý mechanismus poškození je dán působením efektu přeletu jediné částice polovodičovou součástkou, která má dostatečnou energii (v řádu jednotek až desítek keV/μm) ke změně bitového stavu paměti přístroje (0 ↔ 1). Tato událost se označuje jako **single event upset** (SEU) a způsobuje ji záření

s vysokou hodnotou lineárního přenosu energie (linear energy transfer – LET), tj. fotony s energií >10 MV nebo těžké částice [7–10]. Paměť je tvořena malým množstvím energie uložené v polovodičových jednotkách paměti RAM. Mikroprocesory a logické obvody jsou sestavy polovodičových tranzistorů. I jediná částice s dostatečnou energií může v této architektuře způsobit změnu se závažnými důsledky pro pacienta. Tyto změny mají ze své podstaty stochastickou povahu a jejich pravděpodobnost roste s rostoucím tokem záření s vysokým LET [11]. Záření s nízkým LET (< 0,5 keV/μm) nemá na vyvolání takových změn dostatečnou energii [12].

Tyto poruchy mohou mít řadu klinických dopadů od nevýznamných poruch stimulace srdečního rytmu přes opakovaně chybné nebo neadekvátní stimulační a defibrilační výboje až po kompletní ztrátu funkce přístroje.

## Příčiny poruch CIED

### Kumulativní dávka

Kumulace dávky záření je i historicky nejčastější uváděná příčina poruchy implantovaných elektronických zařízení. Jako bezpečná je udávána celková dávka menší než 2 Gy. Vysoká kumulativní dávka může vést k trvalému poškození přístroje porušením elektrických obvodů [2,5,13]. Dávka, která vede k takovému poškození, se liší u jednotlivých výrobců i jejich modelů [14]. Poruchy se mohou projevit i s odstupem několika týdnů až měsíců po ozáření [15]. Neexistuje žádná jednoznačně bezpečná dávka – samozřejmě kromě nulové – protože byly zaznamenány případy, kdy k poruše došlo i při dávce < 2 Gy. Nicméně u těchto případů není možné vyloučit i jiné spolupůsobící příčiny [15–17]. Přesto je zjevné, že riziko poruchy roste s celkovou kumulativní dávkou – při dávce nad 5 Gy toto riziko roste významně a je srovnatelné s rizikem poruchy při použití neutrony produkujícího záření (viz dále) [13,18–20].

### Těžké částice

Záření s vysokým LET může způsobit změny v tranzistorech překlopením jejich bitového stavu. To může vést ke změnám v obvodech mikroprocesorů

(např. resety), aniž by došlo k fyzickému poškození přístroje (soft errors). Může však také dojít k trvalému zvýšení náboje nebo napětí vedoucímu ke ztrátě funkce přístroje (latch-up errors) [7,11,21–23]. Narušení jedinou událostí (SEU) je spojeno pouze s vysokoenergetickým zářením s LET > 0,6 keV/μm, což je energie vyšší než u běžně používaných elektronů a fotonů. Těžké částice jako neutrony, protony nebo celé ionty však mají LET v řádu desítek až stovek keV/μm. Sekundární neutrony ale vznikají jako nežádoucí příměs i při běžném provozu lineárních urychlovačů při použití energií nad 10 MV fotojadernou reakcí (tzv. fotoneutrony).

Účinky těchto částic na CIED mají stochastickou povahu – to znamená, že i jediná částice může způsobit jakkoli závažné poškození a pravděpodobnost této události roste s rostoucím tokem částic. V praxi je tedy potřeba minimalizovat pravděpodobnost vzniku těchto částic. U lineárních urychlovačů toho lze dosáhnout omezením energie používaných fotonových svazků na < 10 MV, což je hodnota, pod kterou k produkci sekundárních fotoneutronů nedochází. Nominální hodnota energie fotonů rovna 10 MV je spojena s malou mírou produkce neutronů. Při vyšších energiích záření produkce neutronů roste dramaticky. Protože je v literatuře při použití fotonů o energii 10 MV popsáno pouze minimum případů s žádnou nebo jen minimální klinickou manifestací, považuje zpráva AAPM TG203 fotonové záření o energii 10 MV za neutrony neprodukcující. Autoři německých DEGRO/DGK doporučení naopak tuto energii za bezpečnou nepovažují [24].

#### Vliv dávkového příkonu

Dávkové pulzy svazku záření mohou indukovat přechodné interference ve snímacích elektrodách, které mohou být zaměněny za srdeční rytmus a mohou být falešně vyhodnoceny. Riziko poruchy způsobené dávkovým příkonem je ale relativně nízké [25]. V literatuře však není vliv dávkového příkonu spolehlivě oddělen od ostatních vlivů, jako je kumulativní dávka nebo SEU efekty, případně je zaměňován s elektromagnetickou interferencí. Některá doporučení uvádějí

održovat dávkový příkon v oblasti CIED pod 0,2 Gy/min. [7,14,15,18,26]. Někteří výrobci ale doporučují dodržet dávkový příkon < 0,01 Gy/min. Toho lze dosáhnout zajištěním dostatečné vzdálenosti CIED (alespoň 5 cm) od okraje ozařovacího pole. Při použití MV portálového zobrazení sice dávkový příkon přesáhne tuto hodnotu, nicméně působí pouze v řádu zlomků sekund. Problémem je dlouhodobější působení dávkového příkonu (> 3 s), což se děje při vyšetření 4D výpočetní tomografií (4D CT) nebo výpočetní tomografií s kónickým svazkem (cone beam computed tomography – CBCT), pokud je přístroj v zobrazovaném poli. Vzniká tak riziko poruchy snímání srdečního rytmu. Je-li přístroj ve vzdálenosti alespoň 5 cm od okraje ozařovacího pole, resp. 2 cm v longitudinálním směru, je riziko poškození nízké. V opačném případě, zejména pokud se využívá některá z dynamických technik jako radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření (intensity modulated radiotherapy – IMRT), objemově řízená radioterapie (volumetric modulated arc therapy – VMAT), stereotaktická radioterapie mimo mozek (stereotactic body radiation therapy – SBRT) nebo svazky bez vyhlazovacího filtru (flattering filter free – FFF), je na místě intenzivnější sledování.

#### Vliv magnetického pole

Magnetické pole generované lineárními urychlovači není dostatečně velké na to, aby mělo zásadnější vliv na CIED. O dopadech působení silných magnetických polí u magnetické rezonance (MR) při simulaci s MR podrobně pojednává zpráva Společnosti pro srdeční rytmus (Heart Rhythm Society) z roku 2017 [27].

#### Elektromagnetická interference

Elektromagnetická interference vznikají při provozu lineárního urychlovače může v obvodech a ve snímacích elektrodách indukovat arteficiální proudy. Ty mohou imitovat srdeční potenciál a způsobit tak vynechání stimulace. Arteficiální proudy mohou dále zapínat fixní stimulaci nebo spouštět prahovou stimulaci. Oddělit vlivy elektromagnetické interference od ostatních efektů je nicméně obtížné, protože její působení

je omezené a uplatňuje se jen spolu s ostatními efekty a jen po dobu provozu lineárního urychlovače [6,17,28].

#### Shrnutí vlivů

Je zřejmé, že riziko poruchy CIED je spojeno s rostoucí dávkou a energií záření, neexistuje ale jasná hranice přijatelného rizika. V literatuře nebyla popsána závažná porucha, pokud byla dávka menší než 0,5 Gy a energie ozařovacího svazku pod 10 MV. Aby bylo možné adekvátně posoudit míru rizika, je potřeba zvážit všechny relevantní faktory, jako je typ a model přístroje, přítomnost aktivních elektrod, použití neutrony produkujícího záření, celkovou kumulativní dávku, dávkový příkon v místě CIED a v neposlední řadě také záměr léčby – kurativní nebo paliativní. Na několika *ex vivo* studiích bylo ukázáno, že při kumulativní dávce ≤ 5 Gy se objevují poruchy u < 6 % přístrojů, zatímco při dávkách ≤ 50 Gy se poškodí až 32 % přístrojů [13,18–20]. Při dávkách > 5 Gy je tedy riziko poruchy srovnatelné s rizikem při použití neutrony produkujícího záření.

#### Principy zajištění ochrany pro pacienty s CIED podstupujících radioterapii

Na základě výše uvedených příčin vzniku poruch CIED je potřeba zajistit takové podmínky v průběhu plánování a ozařování pacientů, které minimalizují riziko poškození jejich implantovaného přístroje.

#### První kontakt pacienta na radiační onkologii

Péče o pacienta začíná již při prvním kontaktu v **ambulanci radiačního onkologa**, kdy je nutné při odebrání anamnézy zjistit, zda je pacient nositelem implantovaného elektronického zařízení. Tuto informaci je potřeba zaznamenat v dokumentaci a dále postupovat podle specifických požadavků při léčbě těchto pacientů. Optimálním řešením je mít vypracován zvláštní pracovní postup (workflow), který se stane součástí dokumentace pacienta a provází jej po celou dobu léčby. Tím lze zajistit návaznost všech opatření potřebných k zajištění bezpečné léčby (schéma 1). Pacient by měl být vyšetřen u svého kardiologa



**Konzilium:**

- Anamnesticky ověřit přítomnost CIED
- Informovat pacienta o možnosti poruchy přístroje v průběhu radioterapie
- Ověřit datum poslední kontroly u kardiologa nebo vystavit žádanku k vyšetření:
  - Specifikovat ozařovanou oblast, odhadovanou dávku (< 2 Gy, > 5 Gy) a vzdálenost ozařovacího pole od implantovaného přístroje
- Vyžádat uvedení typu přístroje, důvod implantace (u defibrilátoru anamnézu komorové tachykardie nebo fibrilace) a jeho nastavený režim
- Vyžádat vyjádření k závislosti pacienta na stimulaci
- Zkontrolovat životnost baterie
- Vyžádat případná zvláštní opatření při radioterapii konkrétního pacienta (např. vybavit pacienta magnetem, zapnutí trvalé asynchronní stimulace, trvalé vypnutí funkce defibrilace apod.) a termín další kontroly
- Do dokumentace pacienta zapsat typ implantovaného přístroje, důvod implantace a specifika nastaveného režimu

**Simulace:**

- Zkontrolovat zprávu od kardiologa
- Do ozařovacího protokolu na viditelné místo napsat CIED, KARDIOSTIMULÁTOR, IMPLANTOVANÝ DEFIBRILÁTOR, inzulinová pumpa apod. a uvést zařazení do rizikové skupiny
- Provést plánovací CT vč. přístroje, pokud je ozařovanou oblastí krk nebo hrudník
- Vyhnout se ozáření oblasti CIED déle než 3 s (např. 4DCT), v opačném případě sledovat srdeční funkce pacienta (např. pulzní oxymetrií)
- Zapsat instrukce pro personál ozařoven ke sledování pacienta dle míry rizika nebo specifických opatření (např. umístit magnet, nutnost monitorování pulzní oxymetrií nebo EKG, nezbytnost lékaře při ozařování apod.)
- U rizikových pacientů určit čas a ozařovací přístroj tak, aby bylo možné zajistit potřebnou monitoraci

**Plánování:**

- Zakreslit těleso přístroje jako kritickou strukturu
- Energii svazku volit 6 MV, příp. 10 MV, dávkový příkon max. 1 Gy/min, lépe < 0,2 Gy/min
- Odhadnout dávku na frakci a celkovou kumulativní dávku
- Ověřit vzdálenost ozařovacích polí od CIED
  - > 10 cm – není potřeba dalších měření
  - < 10 cm – dodatečné měření *in vivo* při 1. frakci pomocí TLD nebo OSLD dozimetru
- Zajistit, aby „set-up“ pole neozářovala oblast CIED, v opačném případě nepoužívat megavoltážní snímkování; přidat poznámku pro personál k zajištění správné hodnoty kV a CBCT zobrazení

**První ozáření:**

- Zkontrolovat opatření podle míry rizika pacienta s CIED
- V případě, že je indikováno dodatečné měření (vzdálenost pole < 10 cm od přístroje), zajistit *in vivo* dozimetrii (TLD nebo OSLD s bolusem) v místě CIED
- Zajistit, že portálové zobrazení neobsahuje CIED

4DCT – čtyřrozměrná výpočetní tomografie, CBCT – výpočetní tomografie s kuželovým svazkem, CIED – implantovatelný srdeční elektronický přístroj, OSLD – dozimetrie s opticky stimulovanou luminiscencí, TLD – termoluminiscenční dozimetrie

**Schéma 1. Workflow ozařování pacienta s CIED.**

s kontrolou funkcí přístroje. Součástí žádanky od radiačního onkologa by měla být i informace o ozařované oblasti a odhadovaná dávka na CIED (viz dále). Součástí kardiologického vyšetření musí být kontrola srdečních funkcí, informace o míře závislosti pacienta na přístroji, fungování přístroje a životnost baterie. Je potřeba uvést model přístroje, případ-

nou přítomnost aktivních svodů, datum a důvod implantace. Vhodné je uvést i polohu přístroje, jeho specifické nastavení a očekávaný naprogramovaný terapeutický zásah přístroje [14,29,30].

Míra závislosti pacienta na funkcích přístroje se hodnotí jako přítomnost klinických známek při přerušení těchto funkcí. Závislost na stimulaci se může

projevit např. akutní synkopou, srdečním selháním, arytmií, případně až srdeční zástavou. Plně závislých pacientů je asi 10 %. Riziko závislosti je vyšší u pacientů, u kterých byla důvodem k implantaci AV blokáda, proběhlá komorová fibrilace, byla-li použita zevní stimulace či je-li v anamnéze infarkt myokardu. Tito pacienti se označují jako plně závislí

Tab. 1. Stratifikace rizika poruchy CIED podle AAPM 2019 [3].

	< 2 Gy	2–5 Gy	> 5 Gy/neutrony
Pacienti bez závislosti na stimulaci	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko
Pacienti závislí na stimulaci	střední riziko	střední riziko	vysoké riziko

AAPM – Americká asociace fyziků v medicíně, CIED – implantovatelný srdeční elektronický přístroj

na stimulaci (třída 1). Pokud se uvedené klinické příznaky u pacientů neprojeví, ale jejich spontánní srdeční frekvence je < 30/min, jsou zařazeni do skupiny s přechodnou závislostí (třída 2). Ostatní pacienti, kteří mají srdeční akci > 30/min a nikdy neměli žádný z těchto příznaků, jsou označeni jako pacienti bez závislosti na stimulaci (třída 3) [31,32].

Kardiolog by měl zvážit nutnost použití magnetu při ozáření – zejména u pacientů středního a vysokého rizika. Přiložením magnetu se u ICP aktivuje režim asynchronní stimulace, tj. pacemaker provádí fixní stimulaci bez ohledu na vlastní srdeční rytmus pacienta. U ICD se magnetem zablokuje funkce antitachyarytmické léčby, tj. podávání defibrilačních výbojů. Vlastní stimulační funkce u ICD nejsou magnetem nijak ovlivněny a lze je případně upravit programově. Výhodou použití magnetu je okamžité obnovení zablokované funkce v okamžiku jeho odstranění. V případě potřeby tak lze ihned zahájit adekvátní stimulaci nebo defibrilaci.

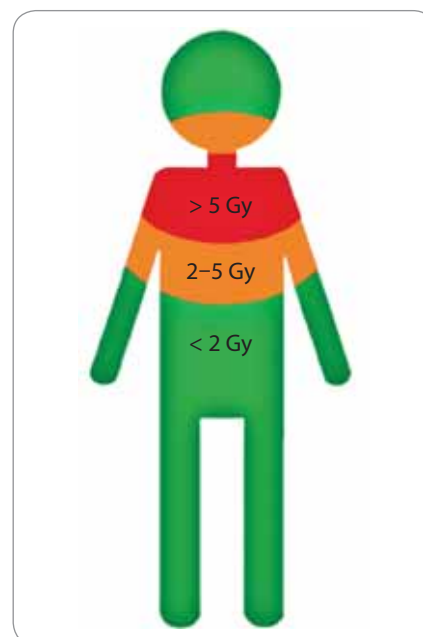
Na základě odhadu dávky, kterou přístroj při ozáření pravděpodobně obdrží, a míry závislosti pacienta na stimulaci se pacient zařadí do skupiny rizika poruchy přístroje (tab. 1). Tento odhad lze provést na základě přibližné vzdálenosti od ozařované oblasti, např. podle dánského modelu Hurkmanse et al [29], resp. v jeho modifikaci podle doporučení AAPM [3] (obr. 1). Při ozáření horní části hrudníku a dolní části krku bude předpokládána dávka > 5 Gy. Naopak při ozáření oblasti hlavy, břicha, pánve nebo končetin nebude problém docílit dávky < 2 Gy. V ostatních případech, tedy při ozáření horní části krku a dolní části hrudníku, bude dávka pravděpodobně < 5 Gy, ale docílit optimální dávky < 2 Gy bude zřejmě obtížné. Míru rizika, do které pa-

cient spadá, je nutné zaznamenat do dokumentace (průvodního listu) a podle toho přizpůsobit plánování radioterapie.

### Simulace

**Při simulaci** na CT přístroji je nutné zkontrolovat aktuálnost kardiologického vyšetření a případnou potřebu zvláštních opatření v průběhu léčby zapsat do ozařovacího protokolu, lépe do příloženého workflow. Při scanování volíme takový rozsah zobrazení, abychom zbytečně nezvyšovali absorbovanou dávku v oblasti přístroje s lemem 1–2 cm kraniokaudálně. To platí, zejména je-li nutné provádět v místě přístroje delší CT scanování s časem delším než 3 s (např. 4D CT). Bylo popsáno několik poruch v souvislosti s provozem CT, nicméně jen v případě dlouhodobějšího přímého ozáření těla přístroje s následkem nadměrné stimulace ICP a s vynecháním potřebné stimulace, případně se spuštěním antitachyarytmické léčby u ICD [27,34,35]. Krátkodobé ozáření přístroje nízkonapěťovými zdroji (v řádu keV) nejsou pro klinickou manifestaci přechodných poruch přístroje rizikové [36]. K určení vhodného rozsahu a k ověření polohy přístroje je vhodné provést low-dose CT lokalizaci (scout snímky).

V opačném případě, kdy je nezbytné tělo přístroje zahrnout do rozsahu vyšetření a není možné se vyhnout ozáření > 3 s, je nutné pacienta pečlivě sledovat pro případ klinické manifestace přechodných poruch přístroje, případně u pacientů nezávislých na stimulaci dočasně přístroj vypnout. Používat dodatečné stínění např. olověným plátem umístěným nad tělem přístroje je s ohledem na princip fungování helikálního CT neopodstatněné. Navíc by byl takový materiál zdrojem artefaktů, které způsobují nepřesnosti při výpočtu dávkové



Obr. 1. Předpokládané přibližné dávky na implantované srdeční elektronické přístroje při ozáření daných oblastí [29]. Upraveno podle [3].

distribuce v průběhu plánování. U pacientů s MR kompatibilními přístroji je možné použít i MR simulaci – v tom případě je nutné postupovat podle standardů MR vyšetření [27].

### Plánování radioterapie

Nejdůležitější soubor opatření, které minimalizují riziko poruchy CIED v průběhu léčby, jsou součástí plánování radioterapie. Jde o volbu optimální ozařovací techniky, modality a energie použitých ozařovacích svazků a rozvržení vstupních polí, které pokud možno zajistí dostatečnou vzdálenost přístroje od svazku záření.

K minimalizaci rizika závažného poškození přístroje (SEU) je nejdůležitějším opatřením **omezení použité energie** fotonového záření na 10 MV. Vyšší energie fotonů s sebou nesou zvýšenou příměs neutronů (fotoneutronů), které vznikají v hlavici lineárního urychlovače [39–41] a zatěžují pacienta a jeho CIED rovnoměrnou dávkou téměř nezávisle na vzdálenosti od ozařované oblasti nebo velikosti apertury ozařovacího pole [37,38]. Fluence fotoneutronů a absorbovaná dávka roste s nominální energií fotonového svazku, a to jak uvnitř,

Tab. 2. Stratifikace míry rizika podle DEGRO/DGK 2015 [33].

Dávka na přístroj	< 2 Gy	2–10 Gy	> 10 Gy
pacient bez závislosti na stimulaci	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko
pacient závislý na stimulaci	střední riziko	vysoké riziko	vysoké riziko
ICD bez anamnézy komorové tachykardie/fibrilace	nízké riziko	střední riziko	vysoké riziko
ICD s anamnézou komorové tachykardie/fibrilace	střední riziko	vysoké riziko	vysoké riziko

ICD – implantovatelný defibrilátor

tak i mimo ozařované pole, nicméně s hloubkou rychle klesá [39,40]. AAPM považuje nominální energii 10 MV za neutrony neprodukcující záření, naopak němečtí autoři na základě analýzy poruch při dodržování DEGRO/DGK doporučení akceptují pouze použití energie 6 MV [24]. Jestliže s ohledem na léčebný záměr není možné tyto limity dodržet, je nutné pacienta vést ve skupině vysokého rizika. Stejně platí i o ozáření těžkými částicemi, jako jsou protony nebo ionty. Neutrony vzniklé při použití těchto částic jsou hlavní příčinou zvýšení dávky za oblastí Braggova vrcholu a ve vzdálenosti až cca 10–15 cm za okrajem ozařovaného pole. U pasivních kolimačních systémů se neutrony tvoří zejména v těžkých kovech v hlavici přístroje, u scanovacích přístrojů je příměs neutronů na povrchu těla pacienta sice násobně nižší, nicméně ve větších hloubkách se zdrojem sekundárních neutronů stává samotné tělo pacienta a tato výhoda se vytrácí [41]. Poruchy CIED se při použití těchto ozařovačů objevují nezávisle na dávce nebo vzdálenosti svazku záření, a je tedy nutné u všech pacientů EKG monitorování [42].

Samozřejmá je snaha o to, aby **tělo přístroje nebylo v přímém ozařovacím poli** [2,13,43]. To platí zejména pro ICD, u kterých se objevují interference téměř ihned po přímém ozáření [43]. Dalším důležitým opatřením je **minimalizace celkové dávky** absorbované CIED. Ideální je při dodržení ostatních parametrů nepřekročit celkovou dávku 2 Gy na přístroj [2]. V evropských doporučeních je jako hranice pro vysoké riziko uváděna dávka 10 Gy [29]. AAPM zde hranici snížila na 5 Gy z důvodu, že

v literatuře je minimum zpráv o závažném poškození přístroje dávkami pod touto hranicí a že stejnou hodnotu uvádí i několik výrobců CIED. Podle AAPM snížení hranice na 5 Gy výrazně nezvýší množství pacientů zařazených do vysokého rizika jen z důvodu absorbované dávky na CIED. Na druhou stranu AAPM zásadně zmírnila potřebná opatření při překročení této hranice (tab. 2) [3].

Absorbovaná dávka za hranicí ozařovacího pole klesá téměř exponenciálně a ve vzdálenosti 10 cm je cca 1 % z předepsané dávky. Zbytková dávka je v těchto místech dána rozptýleným zářením a prostupem záření kolimačním a stínícím systémem hlavice ozařovače. Fluence je zde závislá na celkové velikosti ozařovacího pole, nicméně zatížení zářením je dáno zejména vyšší povrchovou dávkou (2–5násobně), která s hloubkou rychle klesá, od hloubky  $d_{max}$  je už relativně konstantní [38,41,45]. CIED jsou umístěny obvykle cca 0,5–3 cm pod povrchem kůže. Dávka mimo ozařovací pole je u vysokoenergetických svazků záření dále zvýšena přítomností fotonů (viz výše). Při ozařování elektronovým svazkem je povrchová dávka mimo cílovou oblast cca 3 % z předepsané dávky, nicméně šíří se až do vzdálenosti 30 cm od okraje ozařovacího pole [46]. Tomu je potřeba přizpůsobit dodatečná *in vivo* měření dávky nad CIED při použití elektronového záření.

Bezpečná dávka v oblasti CIED < 2 Gy je při použití fotonového záření dosažitelná v případě, že okraj ozařovaného pole je vzdálen alespoň 5 cm od těla přístroje. U IMRT technik tato vzdálenost roste na cca 7 cm [47]; naopak menší bude při použití cílených nízkobjemových

vých ozáření s prudším spádem dávky do okolí (VMAT), stereotaktická radiotherapie / stereotaktická radiochirurgie mozku (stereotactic radiotherapy / stereotactic radiosurgery – SRT/SRS) a SBRT a při využití FFF svazků [48,49]. V klinické praxi tedy lze za bezpečnou hranici pro odhad dávky záření do 2 Gy považovat vzdálenost 10 cm od okraje pole (resp. od 50% izodózy u modulovaných technik). V těchto případech nejsou nutná žádná dodatečná měření. V případě, že je přístroj vzdálen < 10 cm od okraje svazku pomocí *in vivo* měření (resp. od 50% izodózy), je potřeba přesněji určit dávku absorbovanou CIED. Je-li CIED umístěn do 3 cm od okraje svazku (resp. uvnitř 5% izodózy u modulovaných technik), lze k výpočtu dávky použít plánovací systém. Za 5% izodózou je výpočetní algoritmus zkreslen zejména z důvodu úspory strojového času potřebného k výpočtu nízkých dávek za touto hranicí. V ostatních případech, kdy je CIED ve vzdálenosti 3–10 cm od okraje pole, je nutné použít adekvátní *in vivo* dozimetrii – termoluminiscenční dozimetrie nebo dozimetrie s opticky stimulovanou luminiscencí [3]. Při použití neutron produkujících typů záření (tj. fotony > 10 MV, protonové nebo iontové záření) není dávka mimo ozařované pole relevantní a pacienti musí být automaticky zařazeni do skupiny vysokého rizika.

Snížení dávky v oblasti CIED, a tím i rizika jeho poruchy lze docílit správnou volbou techniky záření, úhlu gantry, energie ozařovacích svazků, případně lze využít nonkoplanárních polí [5,50,51], elektronové záření nebo, je-li to klinicky akceptovatelné, využít jiný léčebný přístup, např. částečné ozáření prsu místo ozáření celého prsu [14,52].

Dosavadní DEGRO/DGK doporučení jako hraniční dávku na přístroj uvádí 10 Gy. Při jejím překročení pak doporučují snahu o maximální snížení dávky na přístroj i za cenu podzáření cílového objemu nebo zvážit chirurgickou explantaci nebo relokaci přístroje [33]. Podle aktuálních doporučení AAPM je limitní dávka pro vysoké riziko 5 Gy. Při jejím překročení však AAPM doporučuje konzultaci radiačního onkologa a radiologického fyzika s kardiologem o rizicích

pro pacienta s tím, že není žádoucí snižovat kvalitu ozařovacího plánu v oblasti cílového objemu. Riziko z potenciálního selhání přístroje a jeho klinické manifestace je relativně nižší oproti riziku podléčení pacienta v oblasti cílového objemu [3].

Dříve doporučovaná explantace přístroje nebo jeho přemístění do jiné lokality při překročení hranice pro vysoké riziko již v současnosti nejsou naléhavé. Při současných znalostech příčin poruch CIED a jejich malé pravděpodobnosti při dodržení ostatních opatření hrají pro pacienta větší roli rizika spojená s takovým preventivním zákrokem (infekce a perioperační morbidita) než klinická manifestace závažné poruchy při ozáření CIED [29,53].

I v současnosti je na základě starších doporučení na některých pracovištích nadále užíváno, resp. ošetřujícími kardiology vyžadováno, stínění oblasti CIED dodatečným oloveným krytím. Při znalostech příčin poruch CIED působením neutronů a možnostech stínění primárního fotonového svazku kolimačním systémem v hlavici urychlovače je tento požadavek již jednoznačně kontraproduktivní. Materiály s vysokým protonovým číslem totiž neposkytují dostatečné stínění vůči neutronům [54], naopak mohou být samy jejich dalším zdrojem. Jelikož je ke stínění neutronů potřeba materiálu s vysokým zastoupením vodíku, má lepší zeslabovací účinky na neutrony 1–1,5 cm bolusový materiál. V případě použití elektronového záření bylo měřením v Masarykově onkologickém ústavu prokázáno, že se jako neefektivnější stínění jeví použití lehkého polymeru PMMA (polymethylmetakrylát, plexisklo) o tloušťce 3 cm, které sníží dávku v hloubce 6 mm na 0,7 %.

Nebylo prokázáno, že novější CMOS přístroje jsou citlivější k působení ionizujícího záření než starší polovodičové [24,55]. Rovněž není potvrzeno, že by ICD přístroje byly při dodržení pravidel bezpečného ozáření náchylnější na poruchy než ICP [10].

### Management pacientů s CIED během ozařování

Každé radioterapeutické pracoviště, které ozařuje pacienty s CIED, musí mít

vypracovanou vnitřní směrnici, podle které v těchto případech postupuje, a musí splňovat požadavky na potřebné personální a přístrojové vybavení k zajištění bezpečného ozáření těchto pacientů. Personál by měl být seznámen s doporučenými postupy a měl by být schopen adekvátně zasáhnout v případě vzniklé poruchy.

Standardním řešením na všech radiotherapeutických pracovištích je zajištěný kontinuální audiovizuální kontakt s ozařovaným pacientem. Pro ozáření těchto pacientů by ideálně měl být vyhrazen speciální čas a měl by být přítomen minimálně jeden radiační onkolog, radiologický fyzik a radiologický asistent, kteří jsou seznámeni se specifiky ozařování pacientů s CIED a pravidelně proškolení v kardiopulmonální resuscitaci, a jsou tak schopni zasáhnout na základě pravidel laické první pomoci (basic life support – BLS). Dále je potřebné mít k dispozici kardiologa nebo CIED technika schopného vyřešit případně vzniklou poruchu přístroje (nebo mít takovou osobu smluvně zajištěnou). Pro případy středního a vyššího rizika je dále nutné mít k dispozici pohotovostní kufr s externím defibrilátorem s funkcí dočasné zevní stimulace, pulzní oxymetr a EKG sledovatelné z ovládacího urychlovače. Dále je vhodné mít k dispozici silný magnet k umístění nad tělo přístroje pro indikované případy, případně zajistit jeho dostupnost u výrobce nebo na vybaveném pracovišti. Nemůželi pracoviště tyto podmínky zajistit, mělo by pacienty odesílat do jiných zařízení schopných jim takovou péči poskytnout.

Dále jsou uvedeny postupy při ozařování podle jednotlivých rizikových skupin. Jestli se tyto postupy významněji liší u evropských [29,33] a amerických [3] doporučení, jsou uváděny samostatně.

**Před prvním ozářením** je potřeba zkontrolovat splnění požadavků na základě schváleného pracovního postupu (workflow).

Pacienta a jeho rodinu je potřebné poučit, aby hlásili všechny kardiologické příznaky během léčby a informovat je o výstražných zvucích, které může CIED vydávat tak, aby je byli schopni rozpoznat a upozornit na ně [43]. V případě zjištění některého z těchto příznaků by měl pacient kontaktovat svého kardiologa.

Před zahájením léčby je dále nutno zkontrolovat kardiologickou zprávu – závislost pacienta na stimulaci, epizody komorové tachykardie nebo fibrilace zaznamenané v paměti přístroje, procento stimulovaného srdečního rytmu a kapacitu baterie. AAPM připouští pouze konzultaci s kardiologem a podrobné vyšetření až v případě středního a vysokého rizika.

Oba zdroje jednoznačně doporučují provést na základě indikace kardiologa u ICD deaktivaci antitachyarytmické léčby – programově nebo přiložením magnetu – a pacienty v průběhu záření monitorovat pomocí EKG a pulzní oxymetrie [7,167,29]. Pokud při první frakci intrakardiální EKG záznam nevykazuje změny rytmu určené k defibrilaci, lze považovat riziko za minimální a dále postupovat bez vypnutí antitachyarytmické léčby [3].

Při prvním nastavení je dále potřeba zkontrolovat, že je tělo přístroje alespoň 10 cm od okraje pole. Pokud je vzdálenost menší (3–10 cm), je potřeba zajistit *in vivo* měření a pro přesnější určení dávky v hloubce uložení CIED dozimetr přikryt bolusem. U elektronového ozáření je potřeba měřit povrchovou dávku u všech pacientů ozařovaných na přední straně hrudníku a do vzdálenosti 30 cm od implantovaného přístroje. Pokud je naměřená dávka > 2 Gy, je nutno zvážit úpravu plánu, jinak pacienta vést jako střední riziko. V případě, že dávka překročí 5 Gy, je nutné vést pacienta jako vysoké riziko [3].

Před zahájením a po poslední frakci RT kurzu je potřeba zkontrolovat CIED. Tato kontrola může být provedena buď návštěvou kardiostimulační ambulance, případně telemetricky pomocí domácího počítače nebo chytrého telefonu nebo domácím „self-check“ zařízením, pokud to přístroj umožňuje a pacient nebo jeho rodina jsou schopni takové spolupráce. Nezbytné údaje při vyšetření jsou životnost baterie, status přístroje, a zda byl přístroj od poslední kontroly aktivován.

**Pro střední riziko** je navíc potřeba zajistit odpovídající kardiologickou podporu s možností přeprogramování přístroje pro případ potřeby s dostupností do 10 min. V případě, že je pacient závislý



Tab. 3. Požadavky DEGRO/DGK na vybavení a personál [33].

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
pohotovostní protokol	kontrola CIED před frakcí a po každé frakci	chirurgická relokace nebo přeplánování RT s cílem redukce dávky na CIED
kooperace mezi radioterapií a kardiologií	ICD v asynchronním módu (VOO, AOO, DOO)	pokud nelze redukovat dávku na CIED, zvážit individuální indikaci RT
personál znalý specifických postupů u pacientů s CIED	kontinuální monitorování EKG a pulzní oxymetrií	přítomnost kardiologa nebo anesteziologa
	dostupnost externího defibrilátoru se zevní stimulací, EKG, tlakoměr, oxymetr, programovací zařízení CIED	kontrola ihned po každé frakci
	personál školený v rozeznání a léčbě asystolie nebo komorové fibrilace na základě laické první pomoci	transport pacienta s ICD s deaktivovanou funkcí antitachyarytmické léčby pod dohledem na kardiologickou kliniku by měl být výjimkou

CIED – implantovatelný srdeční elektronický přístroj, ICD – implantovatelný defibrilátor, RT – radioterapie

na přístroji, je nutné, aby byl tento personál předem informovaný a dostupný při každé frakci [33], AAPM specifikuje dostupnost na 10 min [3]. U pacientů závislých na stimulaci je doporučeno aktivovat asynchronní stimulaci programově nebo pomocí magnetu – DEGRO uvádí přímou indikaci [33], AAPM po konzultaci s kardiologem [3]. Dále je dle DEGRO doporučení potřebné vyšetření přístroje po každé frakci a kontinuální monitorování pomocí EKG a pulzní oxymetrie a mít dostupný externí defibrilátor s možností zevní stimulace, EKG, tlakoměr, pulzní oxymetr a programovací zařízení [33]. AAPM doporučuje kontrolu přístroje oproti nízkému riziku navíc jednou uprostřed léčby [3].

**Pro vysoké riziko** DEGRO guidelines uvádí navíc oproti střednímu riziku jako nezbytnou konzultaci ohledně chirurgické relokace přístroje nebo přeplánování radioterapie s cílem snížení dávky na CIED, v opačném případě postupovat individuálně. Kardiolog nebo anesteziolog by měl být přítomen u každé jednotlivé frakce a přístroj je potřeba zkontrolovat okamžitě po skončení frakce [33] (tab. 3). Doporučení AAPM jsou zde mírnější a požadují EKG vyšetření jednou týdně s přítomností kardiologa nebo CIED technika k dispozici pro případ potřeby. Pokud je pacient do vysokého rizika zařazen pro překročení 5 Gy kumulativní dávky na přístroj, jsou tato

opatření indikována až od okamžiku, kdy kumulativní dávka přesáhne 5 Gy. V případě použití neutrony produkujícího záření jsou tato opatření platná od začátku léčby (tab. 4) [3].

V případě, že se **objeví porucha** přístroje klinickou manifestací (např. bradykardií nebo tachyarytmií či asystolií), je potřeba zasáhnout podle pravidel BLS a podle vypracované vnitřní směrnice. Následně je potřeba informovat ošetřujícího radiačního onkologa, kardiologa a zodpovědného radiologického fyzika. Cestou kardiostimulační ambulance nebo dostupným přenosným zařízením zajistit obnovení funkcí přístroje a podle povahy poškození po společné rozvaze s radiačním onkologem rozhodnout o pokračování v léčbě a zajištění dohledu nad pacientem nebo jiným náhradním řešením. Adekvátně je potřeba postupovat i v případě, že se porucha objeví při některé z předepsaných kontrol CIED v průběhu léčby nebo po jejím skončení.

**Po skončení léčby** je potřeba zkontrolovat CIED a jeho nastavené parametry, záznamy o chybách a případně provést znovunastavení přístroje, deaktivovat asynchronní stimulaci, pokud byla zapnuta, a obnovit vypnutou funkci antitachyarytmické léčby. Jakékoli chyby je nutné nahlásit výrobcí přístroje a rozhodnout o potřebě výměny přístroje. Výměna přístroje je ke zvážení vždy, kdy

došlo k závažné, i když plně opravitelné závadě, neboť takový stav může předznamenat další závažnější poruchy, které se mohou objevit i s odstupem po skončení RT. AAPM indikuje kontrolu přístroje po 1 a 6 měsících od ukončení léčby [3], DEGRO/DGK doporučuje 3 kontroly ve tříměsíčních intervalech [33].

### Ostatní implantované elektronické přístroje

V současnosti jsou již stále častěji implantována různá další elektronická zařízení, která pomáhají pacientům s nejrozličnějšími potřebami. Jde např. o tzv. implantable loop monitor (ILM), který zaznamenává intrakardiální EKG křivku, kochleární implantáty, epidurální pumpy, nervové stimulatory či inzulinové pumpy [2].

V literatuře se množí zprávy o ozáření pacientů s těmito pomůckami, např. kochleární implantáty mohou zvládnout kumulativní dávku okolo 80 Gy [56–59] a programovatelný intratekální aplikátor léků dávku 10 Gy [60]. V literatuře je popsán i případ ozáření epidurální pumpy, která selhala při dávce 28,5 Gy [61].

Rovněž u těchto pacientů je vhodné volit individuální přístup při ozařování. Ideálním postupem je konzultace s výrobcem nebo se specialistou v obsluze těchto zařízení stran možných rizik při ozáření těchto přístrojů. Vždy je nutné

Tab. 4. Požadavky AAPM na RT oddělení a personál [3].

Nízké riziko (< 2 Gy)	Střední riziko (2–5 Gy)	Vysoké riziko (> 5 Gy nebo neutrony)
resuscitační protokol	požadavky pro nízké riziko plus:	požadavky pro střední riziko plus:
magnet, pulzní oxymetrie a AED dostupný na oddělení	oficiální kardiologické konzilium	EKG monitorace jednou týdně
pečlivé audiovizuální sledování pacienta	pacienti závislí na stimulaci: konzultovat s kardiologem použití magnetu a pulzní oxymetrie	kontrola EKG erudovaným odborníkem
konzultace s kardiologem	adekvátní kardiologická podpora dostupná ke zvládnutí komplikací z potenciálního poškození CIED	kardiolog nebo CIED technik by měl být dostupný pro případ potřeby
pacienti s ICD: konzultovat s kardiologem vypnutí antitachyarytmické léčby nebo použití magnetu	CIED kontrola uprostřed léčby	CIED kontrola jednou týdně, jakmile dávka na přístroj přesáhne 5 Gy
CIED kontrola před první frakcí a po poslední frakci		
radiační onkolog a radiologický fyzik s dostatečnými znalostmi o managementu pacientů s CIED		
radiologický asistent by měl mít zkušenosti s ozařováním pacientů s CIED		

AAPM – Americká asociace fyziků v medicíně, AED – automatizovaný externí defibrilátor, ICD – implantovatelný defibrilátor, CIED – implantovatelný srdeční elektronický přístroj, RT – radioterapie

vyvarovat se přímému ozáření těchto přístrojů, resp. zvážit rizika z jejich ozáření oproti podzáření cílového objemu. Tyto přístroje je nutné pravidelně kontrolovat, popř. v průběhu ozařování cíleně vypnout a nahradit jiným řešením. Jestliže dojde k poruše, je potřeba pečlivě zdokumentovat parametry prováděné radioterapie a předat je ošetřujícímu specialistovi a/nebo výrobci. S ohledem na další možnosti vyhodnocení vlivu záření na přístroje je vhodné tyto případy referovat v odborné společnosti a ideálně publikovat ve formě kauzistik pro další publikační zpracování v pozdější době.

### Závěr

Nositelé implantovaných elektronických zařízení jsou již pravidelnými klienty radioterapeutických pracovišť. Jejich managementu se již desítky let věnuje zvýšená pozornost a v posledních letech bylo vypracováno několik široce citovaných mezinárodních doporučení, která se stávají základem pro jednotlivé národní standardy. V Evropě jsou nejčastěji adapto-

vána doporučení podle Hurkmans z roku 2012 (resp. německé DEGRO/DGK z roku 2015) [29,33]. Efektivitu těchto doporučení potvrdila i statistika původních autorů po 5 letech od jejich zavedení [24]. V americkém prostředí několik let pracovala skupina (AAPM TG203), která koncem roku 2019 vydala svá aktualizovaná doporučení, která jsou v mnohém méně striktní než současná evropská doporučení, a dokonce i než jejich vlastní předběžná zpráva z roku 2017. Stojí za zvážení, která z těchto doporučení implementovat na úrovni ČR. Vypracovaná jednotná národní doporučení by pak měla být akceptována všemi pracovišti radiační onkologie v ČR, aby bylo možné zajistit bezpečnou a jednotnou léčbu těchto pacientů.

### Literatura

1. Marbach JR, Sontag MR, Van Dyk J et al. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: Report of AAPM Task Group No. 34. *Med Phys*. 1994; 21(1): 85–90. doi: 10.1118/1.597259.
2. Miften M, Mihailidis D, Kry SF et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019; 46(12): e757–e788. doi: 10.1002/mp.13838.

3. Veselka J, Durdill V, Riedlbauchová L. Příručka pro ozařování pacientů s kardiostimulátorem nebo implantovaným kardioverter-defibrilátorem. 2004.
4. Last A. Radiotherapy in patients with cardiac pacemakers. *Br J Radiol* 1998; 71(841): 4–10. doi: 10.1259/bjr.71.841.9534692.
5. Niehaus M, Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001; 86(3): 246–248. doi: 10.1136/heart.86.3.246.
6. Gelblum DY, Amols H. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol* 2009; 73(5): 1525–1531. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1903.
7. Raitt MH, Stelzer KJ, Laramore GE et al. Runaway pacemaker during high-energy neutron radiation therapy. *Chest* 1994; 106(3): 955–957. doi: 10.1378/chest.106.3.955.
8. Elders J, Kunze-Busch M, Jan Smeenk R et al. High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: Neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace* 2013; 15(1): 60–65. doi: 10.1093/europace/eus197.
9. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol* 2013; 87(3): 570–575. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.010.
10. Bradley PD, Normand E. Single event upsets in implantable cardioverter defibrillators. *IEEE Trans Nucl Sci* 1998; 45(6): 2929–2940. doi: 10.1109/23.736549.
11. Brenner DJ, Hall EJ. Secondary neutrons in clinical proton radiotherapy: A charged issue. *Radiother Oncol* 2008; 86(2): 165–170. doi: 10.1016/j.radonc.2007.12.003.
12. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BGF et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of im-



- plantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol* 2005; 63(1): 282–289. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.04.047.
13. Sundar S, Symonds RP, Deehan C. Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(6): 474–486. doi: 10.1016/j.ctrv.2005.05.002.
14. Mouton J, Haug R, Bridier A et al. Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Biol* 2002; 47(16): 304. doi: 10.1088/0031-9155/47/16/304.
15. Brooks C, Mutter M. Pacemaker failure associated with therapeutic radiation. *Am J Emerg Med* 1988; 6(6): 591–593. doi: 10.1016/0735-6757(88)90097-6.
16. Hudson F, Coulshed D, D'Souza E et al. Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54(1): 53–61. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02138.x.
17. Mollerus M, Naslund L, Lipinski M et al. Radiation tolerance of contemporary implantable cardioverter-defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39(2): 171–175. doi: 10.1007/s10840-013-9861-z.
18. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BGF et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of pacemakers. *Radiother Oncol* 2005; 76(1): 93–98. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.04.047.
19. Uiterwaal GJ, Springorum BGF, Scheepers E et al. Interference detection in implantable defibrillators induced by therapeutic radiation therapy. *Netherlands Hear J* 2006; 14(10): 330–334.
20. Kobayashi H, Shiraishi K, Tsuchiya H et al. Soft errors in SRAM devices induced by high energy neutrons, thermal neutrons and alpha particles. In: *Digest International Electron Devices Meeting, IEEE* 2002; 337–340. doi: 10.1109/IEDM.2002.1175847.
21. Bagur R, Chamula M, Brouillard É et al. Radiotherapy-induced cardiac implantable electronic device dysfunction in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2017; 119(2): 284–289. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.036.
22. Wilkinson JD, Bounds C, Brown T et al. Cancer-radiotherapy equipment as a cause of soft errors in electronic equipment. *IEEE Trans Device Mater Reliab* 2005; 5(3): 449–451. doi: 10.1109/TDMR.2005.858342.
23. Gauer-Fleckenstein B, Barthel C, Büttner S et al. Effectivity and applicability of the German DEGRO/DGK-guideline for radiotherapy in CIED-bearing patients. *Radiother Oncol* 2020; In print. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.006.
24. Grant JD, Jensen GL, Tang C et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 624. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1787.
25. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2004; 59(3): 897–904. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.038.
26. Indik JH, Gimmel JR, Abe H et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Hear Rhythm* 2017; 14(7): e97–153. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.025.
27. Tondato F, Ng DW, Srivathsan K et al. Radiotherapy-induced pacemaker and implantable cardioverter defibrillator malfunction. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6(3): 243–249. doi: 10.1586/erd.09.7.
28. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiat Oncol* 2012; 7(1): 198. doi: 10.1186/1748-717X-7-198.
29. Chavez MI. Monitoring patients with implanted cardiac rhythm devices receiving radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36(6): 629–632. doi: 10.1186/1748-717X-7-198.
30. Lelakowski J, Majewski J, Bednarek J et al. Pacemaker dependency after pacemaker implantation. *Cardiol J* 2007; 14(1): 83–86.
31. Korantzopoulos P, Letsas KP, Grekas G et al. Pacemaker dependency after implantation of electrophysiological devices. *Europace* 2009; 11(9): 1151–1155. doi: 10.1093/europace/eup195.
32. Gauer-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices: Leitlinie der DEGRO/DGK zur Strahlentherapie bei Patienten mit kardialen implantierten elektronischen Geräten. *Strahlentherapie und Onkol* 2015; 191(5): 393–404. doi: 10.1007/s00066-015-0817-3.
33. McCollough CH, Zhang J, Primak AN et al. Effects of CT irradiation on implantable cardiac rhythm management devices. *Radiology* 2007; 243(3): 766–774. doi: 10.1148/radiol.2433060993.
34. Yamaji S, Imai S, Saito F et al. Does high-power computed tomography scanning equipment affect the operation of pacemakers? *Circ J* 2006; 70(2): 190–197. doi: 10.1253/circj.70.190.
35. Hussein AA, Abutaleb A, Jeudy J et al. Safety of computed tomography in patients with cardiac rhythm management devices. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(17): 1769–1775. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.040.
36. Reft CS, Runkel-Muller R, Myriantopoulos L. In vivo and phantom measurements of the secondary photon and neutron doses for prostate patients undergoing 18 MV IMRT. *Med Phys* 2006; 33(10): 3734–3742. doi: 10.1118/1.2349699.
37. Kry SF, Titt U, Pönisch F et al. A Monte Carlo model for calculating out-of-field dose from a Varian 6MV beam. *Med Phys* 2006; 33(11): 4405–4413. doi: 10.1118/1.2360013.
38. Kry SF, Salehpour M, Titt U et al. Monte Carlo study shows no significant difference in second cancer risk between 6- and 18-MV intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 132–137. doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.020.
39. Howell RM, Hertel NE, Wang Z et al. Calculation of effective dose from measurements of secondary neutron spectra and scattered photon dose from dynamic MLC IMRT for 6 MV, 15 MV, and 18 MV beam energies. *Med Phys* 2006; 33(2): 360–368. doi: 10.1118/1.2140119.
40. Clasié B, Wroe A, Kooy H et al. Assessment of out-of-field absorbed dose and equivalent dose in proton fields. *Med Phys* 2010; 37(1): 311–321. doi: 10.1118/1.3271390.
41. Oshiro Y, Sugahara S, Noma M et al. Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 723–727. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.062.
42. Wadasadawala T, Pandey A, Agarwal JP et al. Radiation therapy with implanted cardiac pacemaker devices: a clinical and dosimetric analysis of patients and proposed precautions. *Clin Oncol* 2011; 23(2): 79–85. doi: 10.1016/j.clon.2010.08.031.
43. Keall PJ, Starkschall G, Shukla H et al. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol* 2004; 49(10): 2053–2067. doi: 10.1088/0031-9155/49/10/015.
44. Starkschall G, St George FJ, Zellmer DL. Surface dose for megavoltage photon beams outside the treatment field. *Medical Physics* 1983; 10(6): 906. doi: 10.1118/1.595362.
45. Yeboah C, Karotki A, Hunt D et al. Quantification and reduction of peripheral dose from leakage radiation on Siemens primus accelerators in electron therapy mode. *J Appl Clin Med Phys* 2010; 11(3): 3105. doi: 10.1120/jacmp.v11i3.3105.
46. Kry SF, Bednarz B, Howell RM et al. AAPMTG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy. *Med Phys* 2017; 44(10): e391–e429. doi: 10.1002/mp.12462.
47. Kry SF, Vassiliev ON, Mohan R. Out-of-field photon dose following removal of the flattening filter from a medical accelerator. *Phys Med Biol* 2010; 55(8): 2155–2166. doi: 10.1088/0031-9155/55/8/003.
48. Kragl G, Baier F, Lutz S et al. Flattening filter free beams in SBRT and IMRT: Dosimetric assessment of peripheral doses. *Z Med Phys* 2011; 21(2): 91–101. doi: 10.1016/j.zemedi.2010.07.003.
49. Gossman MS, Graves-Calhoun AR, Wilkinson JD. Establishing radiation therapy treatment planning effects involving implantable pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *J Appl Clin Med Phys* 2010; 11(3): 3115. doi: 10.1120/jacmp.v11i3.3115.
50. Riley B, Garcia J, Guerrero T. The utilization of a 3-dimensional noncoplanar treatment plan to avoid pacemaker complications. *Med Dosim* 2004; 29(2): 92–96. doi: 10.1016/j.meddos.2004.03.013.
51. Munshi A, Wadasadawala T, Sharma PK et al. Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker-challenges and lessons. *Acta Oncol (Madr)* 2008; 47(2): 256–260. doi: 10.1080/02841860701678779.
52. de Bie MK, van Rees JB, Thijssen J et al. Cardiac device infections are associated with a significant mortality risk. *Hear Rhythm* 2012; 9(4): 494–498. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.034.
53. Mesoloras G, Sandison GA, Stewart RD et al. Neutron scattered dose equivalent to a fetus from proton radiotherapy of the mother. *Med Phys* 2006; 33(7): 2479–2490. doi: 10.1118/1.2207147.
54. Hurkmans C, Schmeets I, Uiterwaal H. In regard to Solan et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 897–904. *Int J Radiat Oncol* 2004; 60(5): 1662–1663. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.012.
55. Klenzner T, Knapp F, Röhner F et al. Influence of ionizing radiation on nucleus 24 cochlear implants. *Otol Neurotol* 2005; 26(4): 661–667. doi: 10.1097/01.mao.0000178134.96977.f5.
56. Klenzner T, Lutterbach J, Aschendorff A et al. The effect of large single radiation doses on cochlear implant function: Implications for radiosurgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2004; 261(5): 251–255. doi: 10.1007/s00405-003-0670-3.
57. Ralston A, Stevens G, Mahomudally E et al. Cochlear implants: Response to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1): 227–231. doi: 10.1016/S0360-3016(98)00532-X.
58. Baumann R, Lesinski-Schiedat A, Goldring JE et al. The influence of ionizing radiation on the CLARION 1.2 Cochlear implant during radiation therapy. *Am J Otol* 1999; 20(1): 50–52.
59. Lauro C, Miften M, Albano E et al. Intact functioning of intrathecal pain pump receiving radiation therapy. [online]. Available from: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/intact-functioning-of-intrathecal-pain-pump-receiving-radiation-therapy-2165-7920.1000157.pdf>.
60. Wu H, Wang D. Radiation-induced alarm and failure of an implanted programmable intrathecal pump. *Clin J Pain* 2007; 23(9): 826–828. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181534990.

# Genová terapie v radiační onkologii

## Gene therapy in radiation oncology

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Genová terapie je cílená změna genomu v cílových buňkách s léčebným záměrem. Genetický materiál se do buňky přenáší pomocí virových nebo nevirálních vektorů. V současnosti již existují metody pro vysoce přesnou, specifickou editaci genomu. Klinická aplikace genové terapie u pacientů léčených radioterapií se zaměřuje na zvýšení účinku radioterapie (tedy usmrcování nádorových buněk) a na minimalizaci poškození normálních tkání. Radiace a genová terapie mohou mít synergický účinek – radioterapie určuje čas a místo aktivace genového konstruktů a může zvýšit efektivitu genového přenosu. Existují rovněž strategie s přenosem genů zvyšující radiosenzibilitu cílové tkáně. Základní strategie genové terapie v onkologii zahrnují přenos genů pro zvýšení citlivosti nádoru na farmakoterapii nebo radioterapii, kompenzaci ztraceného nebo deregulovaného onkogenu/antionkogenu, blokování exprese onkogenu za použití antisense oligonukleotidů a zvýšení imunogenicity nádoru za účelem navození nebo stimulace protinádorové imunity (genová imunoterapie). **Cíle:** Cílem krátkého přehledového článku je poskytnout informace o strategiích a možnostech kombinací genové terapie a radioterapie. **Závěr:** Různé typy genové terapie a radioterapií lze kombinovat za účelem zvýšení lokoregionálního protinádorového účinku a snížení toxicity. Všechny aplikace genové terapie v kombinaci s radioterapií však zatím zůstávají experimentální.

### Klíčová slova

radioterapie – genová terapie – editace genu – cílená genová oprava

### Summary

**Background:** Gene therapy is a targeted alteration of the genome with therapeutic intent. Genetic material is transferred to the target cell by viral or non-viral vectors. Several methods for highly accurate and specific genome editing have been developed. Clinical applications of gene therapy in patients receiving radiotherapy aim at enhancing the effect of radiotherapy and minimizing damage to normal tissues. The effects of radiation and gene therapy may be synergistic. Radiotherapy determines the time and place of gene construct activation and can increase the efficiency of gene transfer. Some gene therapies increase the radiosensitivity of the target tissue. Basic strategies for gene therapy in oncology include gene transfer to increase tumor sensitivity to pharmacotherapy or radiotherapy, compensate/control the lost or deregulated oncogenes, block oncogene expression using antisense oligonucleotides, and increase tumor immunogenicity in order to induce or stimulate anti-tumor immunity. **Objectives:** The aim of this short review is to provide the information on strategies and possibilities of combinations of gene therapy and radiotherapy. **Conclusions:** Various types of gene therapy and radiotherapy can be combined to increase the locoregional antitumor effect and reduce toxicity. However, all applications of gene therapy in combination with radiotherapy currently remain experimental.

### Key words

radiotherapy – genetic therapy – gene editing – targeted gene repair

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.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK  
a Thomayerovy nemocnice  
Václavská 800  
140 59 Praha  
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 2. 2020

Přijato/Accepted: 15. 6. 2020

doi: 10.14735/amko2020516

## Úvod

Genová terapie znamená zavedení genetického materiálu do buněk za léčebným účelem. Cílem je, aby se kompenzovaly nebo opravily abnormální geny nebo aby se v buňce vytvořil nový protein, který má v léčebné strategii prospěšný účinek (tab. 1) [1]. V současnosti již existují registrované léčebné metody používané v onkologii založené na genové imunoterapii – onkolytická viroterapie [2].

Genová terapie a radioterapie mají potenciálně synergický účinek, protože mají různé mechanismy účinku a zaměřují se na různé části buněčného cyklu. Genovou terapií je možné zvýšit radiosenzibilitu tkáně a naopak radioterapií zvýšit expresi přeneseného genu. Radioterapie je využívána pro nastartování a prostorovou determinaci exprese přenesených genů v přístupu, který využívá radiaci indukovatelné promotory [3,4].

Genová terapie je zaměřena na somatické buňky, změny genomu jsou tedy nehereditární. Genová terapie zaměřená na lidské zárodečné buňky je v současnosti ve většině zemí zakázána.

## Přenos genů a vektory

K přenosu genů do buňky slouží vektory na bázi virů nebo neviróvé. K přenosu genů může docházet buď mimo tělo (*ex vivo*) s následným podáním modifikovaných buněk pacientovi, nebo přímo v těle nemocného po aplikaci vektoru s daným genovým konstruktem (*in vivo*). Protože se dosud nepodařilo vyřešit problém selektivního nebo alespoň preferenčního přenosu genů do nádorových buněk, byly v preklinických i velmi oje-

dinělých klinických studiích kombinující genovou terapii s radioterapií vektory podávány intratumorálně (nebo u preklinických experimentů se transfer provedl *ex vivo*, zpravidla do xenograftu nádoru) [3,6].

Viry, které se pro přenos genů používají, jsou modifikovány tak, aby nezpůsobily infekci a zároveň preferenčně napadaly cílové buňky a ne ostatní buňky těla. Vazba a vstup viru do buňky je zprostředkován proteinovou obálkou na povrchu viru. Pro účely genové terapie je možné buď omezit, nebo naopak rozšířit rozsah buněk, které jsou vhodné pro transdukcí vektorem genové terapie. Viry, ve kterých byly endogenní virové obalové proteiny nahrazeny buď obalovými proteiny z jiných virů, nebo chimérickými proteiny, se označují jako pseudotypované viry.

K přenosu genů lze použít i atenuované bakterie, které po endocytóze do buňky uvolní genový konstrukt. Kromě toho lze pro transfer, ač s nižší účinností, použít fyzikální nebo chemické metody bez živých organismů (tab. 2) [1,5].

## Editace genomu

Nové technologie umožňují modifikaci (editaci) specifického místa genomu v cílové buňce. Tyto metody umožňují vyřazení (knock-out) určitého genu nebo zavedení nové genetické informace (např. opravu poškozeného genu). Teoreticky tedy tyto metody umožňují opravu onkogenních mutací v nádorových nebo i nenádorových buňkách. Byly již klinicky využity jednak k výrobě modifikovaných protinádorových lymfocytů, jednak k opravě here-

**Tab. 1. Strategie protinádorové genové terapie v onkologii [1,5].**

Vložení genu pro zvýšení citlivosti nádoru na farmakoterapii nebo radioterapii (tzv. suicide gene).

Vložení genu, který by kompenzoval ztrátu nebo deregulaci onkogenů/ antionkogenů.

Blokování exprese onkogenu za použití tzv. antisense oligonukleotidů.

Zvýšení imunogenicity nádoru za účelem navození nebo stimulace protinádorové imunity (genová imunoterapie).

ditárních onemocnění kůže nebo kostní dřeně [7–9].

## Systém CRISPR/Cas9

Genový konstrukt CRISPR (clustery pravidelně rozmístěných krátkých palindromických repetit – clustered regularly interspaced short palindromic repeats)/Cas9 (CRISPR asociované geny – CRISPR-associated genes) je systém pro cílené vnášení genetických změn do eukaryotických buněk založený na prokaryotickém imunitním systému. Do eukaryotických buněk je tento genový konstrukt vnesen např. pomocí lenti-viru. Sekvence RNA, která je součástí konstruktů, specificky rozpozná komplementární sekvenci DNA a enzym Cas9 tuto DNA v cílovém místě rozštěpí. Podle typu experimentu lze docílit vyštěpení části DNA, a tím i likvidace daného genu nebo vnesení nové genetické informace do místa zlomu [10–12].

**Tab. 2. Vektory používané pro přenos genů [1,3,5].**

Typ vektoru	Příklady	
neviróvé	subcelulární	elektroporace, lipozomy a další nanočástice
	bakteriální	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Listeria</i>
	ssDNA viry	parvovirus
viróvé	dsDNA viry	adenoviry
		herpesviry (modifikovaný herpes simplex)
	ssRNA viry	lentiviry (modifikované viry HIV-1, HIV-2 a další)
	dsRNA viry	reoviry

Tab. 3. Aktivní studie kombinující virolytickou terapii a radioterapii podle [26].

Název studie	Indikace	Genová terapie	Fáze	Číslo studie
SBRT and oncolytic virus therapy before pembrolizumab for metastatic TNBC and NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic triple-negativní karcinom prsu	adenovirus kódující herpetickou tymidinkinázu	2	NCT03004183
Chemoradiation with enadenotucirev as a radiosensitiser in locally advanced rectal cancer	karcinom rekta	enadenotucirev – modifikovaný adenovirus s imunostimulačními geny	1	NCT03916510
HSV G207 alone or with a single radiation dose in children with progressive or recurrent supratentorial brain tumors	maligní supratentoriální nádory	G207 – virus herpes simplex modifikovaný tak, aby se množil jen v dělicích se buňkách	1	NCT02457845

HSV G207 – onkolytický virus herpes simplex, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, SBRT – stereotaktická radioterapie, TNBC – triple-negativní karcinom prsu

### Metoda TALEN

Metoda TALEN (efektorové nukleázy podobné transkripčním aktivátorům – transcription activator-like effector nucleases) nerozeznává cílovou sekvenci pomocí RNA, ale pomocí speciální sekvence aminokyselin. Tato sekvence tedy funguje podobně jako transkripční aktivátory. Samotná modifikace DNA probíhá podobně, jak je popsáno výše [13].

### Potenciální aplikace genové terapie v radiační onkologii

Klinické aplikace genové terapie u pacientů léčených radioterapií se zaměřují na zvýšení účinku radioterapie (tedy usmrcování nádorových buněk) a na minimalizaci poškození normálních tkání. Všechny aplikace genové terapie v kombinaci s radioterapií zatím zůstávají experimentální.

### Využití promotorů indukovatelných záření v kombinaci s terapeutickými geny

Přístup využívá promotorů genů, které jsou exprimovány v reakci na ionizující záření. Expozice buněk ionizujícím zářením indukuje poškození DNA přímou interakcí s DNA a vytvářením reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species – ROS), což vede k transkripční aktivaci různých genů a k následné změně v jejich expresi. Dosud bylo identifikováno několik genů aktivovaných zářením nebo radiací generovanými ROS (např. geny rodiny *jun-fos*). Vesměs

se jedná o geny odpovědi na oxidační stres. Promotory těchto záření indukovatelných genů lze využít k řízení exprese terapeutických genů [4,14–17].

Příkladem využití této strategie je transkripční faktor rychle odpovídající na buněčný stres EGR1. Promotor EGR1 je možné kombinovat s terapeutickými geny v jednom konstruktivním použitelném pro genovou terapii. Po aplikaci záření dochází díky tomuto promotoru reaguujícímu na záření k zvýšené expresi žádaného „downstream“ proteinu [18,19].

Příkladem je kombinace promotoru EGR1 s genem pro tymidinkinázu pocházejícím z viru herpes simplex. Ta mění gancyklovir na cytotoxické produkty, především gancyklovir-5'-trifosfát. Pokud tedy pacientovi podáme gancyklovir, bude jej tymidinkináza v cílových buňkách měnit na cytotoxický metabolit. Protože tymidinkináza bude exprimována jen v ozářené tkáni, dochází k synergickému účinku radiace a genové terapie. Radioterapie v tomto případě určuje čas a místo cytotoxického působení metabolitů gancykloviru. Protože se tyto produkty mohou přes mezery spoje (gap junctions) šířit do buněk v okolí, dochází k tzv. bystander efektu a není nutná 100% účinnost transfekce nádorových buněk [18,19].

### Manipulace genů radiační rezistence

Nejvíce zkoumaným přístupem je obnovení aktivity genu p53. Mutace nebo delece p53 je v nádorech častá, zhoršuje

buněčnou odpověď na poškození DNA, zabráňuje apoptózu a je silným prediktorem radiorezistence. Obnovení aktivity p53 pomocí virových vektorů kódujících p53 významně zvyšuje citlivost nádorových buněk na ozáření. V modelech nádorů s deficiencí p53 bylo v experimentu použito metody genové smyčky s pozitivní zpětnou vazbou (positive feedback genetic circuit). Příkladem je konstrukt složený z promotoru E6 citlivého na záření, promotoru R4 spouštěného proteinem p53 a samotného proteinu p53. Radiace aktivuje expresi p53 aktivací promotoru E6. Nově syntetizovaný p53 pak vazbou na promotor R4 zvyšuje svoji vlastní expresi pozitivní zpětnou vazbou. Tím dochází k vysoké produkci p53 a obnovení radiosenzitivity buněk [19,20].

### Přenos genu vysokoafinitního membránového receptoru

Tento přístup se využívá v kombinaci s léčbou ligandy vázanými na radioizotopy. Genová terapie může zvýšit koncentraci produktu cílového genu na povrchu buněk, např. somatostatinovému receptoru. Ten je pak cílem radiofarmaka, jehož účinnost se takto zvyšuje [21].

### Modifikace mikroprostředí nádoru

Kombinace genové terapie s přenosem genu *TNF-α* s radioterapií vede k aditivnímu až synergickému zvýšení protinádorové účinnosti léčby. *TNF-α* hraje dů-



ležitou roli v protinádorové imunitní odpovědi a je inhibítořem nádorové angiogeneze [22].

### Radioterapie v kombinaci s onkolytickou viroterapií

Intratumorální onkolytická viroterapie je novou modalitou imunoonkologické léčby. Onkolytické viry se selektivně replikují v nádorových buňkách. Mají přímou onkolytickou aktivitu a také indukují imunitní odpovědi proti sobě i proti nádorovým buňkám. Lze využít DNA a RNA viry (herpetické, paramyxoviry, adenoviry a další), které jsou obvykle geneticky modifikovány (např. přenosem genů pro cytokiny nebo odstraněním genů chránících virus před imunitním systémem). Podávají se injekcí přímo do nádorového ložiska, ale imunitní odpověď působí i na vzdálené metastázy. Ukazuje se, že konkomitantní aplikace záření může zvýšit míru infekce nádorových buněk virem, jeho replikaci a genovou expresi [23]. Tato modalita genové terapie je dosud jediná, která byla zkoušena i klinicky. V malých studiích fáze I–II byli takto léčeni pacienti s karcinomem prostaty, hlavy a krku, gliovými nádory mozku, sarkomy a nemalobuněčným plicním karcinomem. Několik studií zařazovalo pacienty s dostupným nádorem bez omezení jeho typu [24].

Přehled aktivních studií kombinujících virolytickou terapii a radioterapii je uveden v tab. 3.

### Nežádoucí účinky genové terapie v kombinaci s radioterapií

Mezi nejčastější vedlejší účinky po genové terapii patří přechodná horečka, symptomy podobné chřipce a přechodná elevace jaterních testů. Tyto příznaky jsou způsobeny imunitní reakcí proti vektoru. V dosud provedených klinických studiích s malým počtem pacientů nebyly zaznamenány specifické nežádoucí účinky pro genovou terapii podávanou konkomitantně s radioterapií a lokální nežádoucí účinky radioterapie odpovídaly očekáváním [6,24].

Při genové terapii, kdy dochází k integraci viru a/nebo genového konstruktů do hostitelské DNA (např. při použití retrovirů jako vektoru), může dojít k náhodné nežádoucí mutaci se změnou exprese onkogenů nebo antionkogenů a vzniku malignit. V klinické studii s genovou terapií kombinované imunodeficiencie, kde se použil retrovirový vektor, došlo k případům leukemie následkem inzerční mutagenese [25].

### Závěr

Preklinické studie ukazují, že radiace zvyšuje absorpci a replikaci viru v nádorové tkáni a expresi transgenů. Mezi zářením a genovou terapií může docházet k synergickým interakcím bez závažné celkové či lokální toxicity. Rozvoj genové terapie nádorů je v současnosti limitován omezeným vychytáváním vektorů v nádorové tkáni po systémovém podání, relativně nízkou expresí transgenů v cílových buňkách a v neposlední řadě vysokou cenou této léčby.

### Literatura

1. Das SK, Menezes ME, Bhatia S et al. Gene therapies for cancer: strategies, challenges and successes. *J Cell Physiol* 2015; 230(2): 259–271. doi: 10.1002/jcp.24791.
2. Chesney J, Puzanov I, Collichio F et al. Randomized, open-label phase ii study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1658–1667. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7379.
3. Kaliberov SA, Buchsbaum DJ. Chapter seven – cancer treatment with gene therapy and radiation therapy. *Adv Cancer Res* 2012; 115: 221–263. doi: 10.1016/B978-0-12-398342-8.00007-0.
4. Kamensek U, Sersa G. Targeted gene therapy in radiotherapy. *Radiol Oncol* 2008; 42(3): 115–135.
5. Amer MH. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Mol Cell Ther* 2014; 2: 27. doi: 10.1186/2052-8426-2-27.
6. Teh BS, Aguilar-Cordova E, Vlachaki MT et al. Combining radiotherapy with gene therapy (from the bench to the bedside): a novel treatment strategy for prostate cancer. *Oncologist* 2002; 7(5): 458–466. doi: 10.1634/theoncologist.7-5-458.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(26): 2531–2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
8. Eichstadt S, Barriga M, Ponakala A et al. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI insight* 2019; 4(19): e130554. doi: 10.1172/jci.insight.130554.

9. Mamcarz E, Zhou S, Lockey T et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1525–1534. doi: 10.1056/NEJMoa1815408.
10. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012; 337(6096): 816–821. doi: 10.1126/science.1225829.
11. Zatloukalova P, Krejcir R, Valik D et al. CRISPR-Cas9 as a tool in cancer therapy. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 3): S13–S18. doi: 10.14735/amko20193513.
12. M. Simicek M, Growkova K, Hajek R. CRISPR in research and treatment of multiple myeloma. *Klin Onkol* 2019; 30 (Suppl 2): S68–S74. doi: 10.14735/amko20172568.
13. Miller JC, Tan S, Qiao G et al. A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. *Nat Biotechnol* 2011; 29(2): 143–148. doi: 10.1038/nbt.1755.
14. Kufe D, Weichselbaum R. Radiation therapy: activation for gene transcription and the development of genetic radiotherapy-therapeutic strategies in oncology. *Cancer Biol Ther* 2003; 2(4): 326–329. doi: 10.4161/cbt.2.4.495.
15. Datta R, Taneja N, Sukhatme VP et al. Reactive oxygen intermediates target CC(AT)6GG sequences to mediate activation of the early growth response 1 transcription factor gene by ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(6): 2419–2422. doi: 10.1073/pnas.90.6.2419.
16. Weichselbaum RR, Hallahan DE, Sukhatme VP et al. Gene therapy targeted by ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(3): 565–567. doi: 10.1016/0360-3016(92)91075-x.
17. Nuyts S, Van Mellaert L, Barbe S et al. Insertion or deletion of the Cheo box modifies radiation inducibility of Clostridium promoters. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67(10): 4464–4470. doi: 10.1128/aem.67.10.4464-4470.2001.
18. Datta R, Rubin E, Sukhatme V et al. Ionizing radiation activates transcription of the EGR1 gene via CarG elements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(21): 10149–10153. doi: 10.1073/pnas.89.21.10149.
19. Lin M, Huang J, Shi Y et al. Influential factors and synergies for radiation-gene therapy on cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015; 2015: 313145. doi: 10.1155/2015/313145.
20. Mao LW, Wang WD, Miao GQ. Inhibitory effects of wt-p53 regulated by radioinducible positive feedback genetic circuit on transplanted lung adenocarcinoma in nude mice. *Immunol J* 2010; 26(6): 473–476.
21. Buchsbaum DJ. Imaging and therapy of tumors induced to express somatostatin receptor by gene transfer using radiolabeled peptides and single chain antibody constructs. *Semin Nucl Med* 2004; 34(1): 32–46. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2003.09.005.
22. Chung TD, Mauceri HJ, Hallahan DE et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -based gene therapy enhances radiation cytotoxicity in human prostate cancer. *Cancer Gene Ther* 1998; 5(6): 344–349.
23. Adusumilli PS, Stiles BM, Chan M-K et al. Radiation therapy potentiates effective oncolytic viral therapy in the treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(2): 407–409. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.01.048.
24. Toucheffeu Y, Vassaux G, Harrington KJ. Oncolytic viruses in radiation oncology. *Radiother Oncol* 2011; 99(3): 262–270. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.078.
25. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008; 118(9): 3132–3142. doi: 10.1172/JCI35700.
26. U. S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.

# Prostorová analýza recidiv glioblastomů v závislosti na taktice adjuvantní radioterapie (stanovení cílových objemů dle RTOG vs. EORTC): představení akademické studie

Spatial patterns of glioblastoma failure related to contouring strategy of adjuvant radiotherapy (RTOG vs. EORTC target volumes approach): clinical trial introduction

Hejnová R.<sup>1</sup>, Holešová A.<sup>1</sup>, Pospíšil P.<sup>2,3</sup>, Lakomý R.<sup>4,5</sup>, Hynková L.<sup>2,3</sup>, Selingerová I.<sup>6</sup>, Belanová R.<sup>7,8</sup>, Standara M.<sup>7</sup>, Jančálek R.<sup>9,10</sup>, Smrčka M.<sup>11</sup>, Fadrus P.<sup>11</sup>, Múčková K.<sup>12</sup>, Hendrych M.<sup>13</sup>, Chodúr T.<sup>14</sup>, Šiffelová K.<sup>14</sup>, Šána J.<sup>4,5,12</sup>, Procházka T.<sup>2</sup>, Slabý O.<sup>4,5,12</sup>, Šlampa P.<sup>2,3</sup>, Kazda T.<sup>2,3,6</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinických hodnocení, MOÚ, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie MOÚ, Brno

<sup>3</sup> Klinika radiační onkologie LF MU, Brno

<sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

<sup>5</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU, Brno

<sup>6</sup> Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ, Brno

<sup>7</sup> Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

<sup>8</sup> LF MU, Brno

<sup>9</sup> Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

<sup>10</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>11</sup> Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno

<sup>12</sup> Ústav patologie LF MU a FN Brno

<sup>13</sup> I. ústav patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>14</sup> Úsek klinické psychologie, MOÚ, Brno

## Souhrn

**Východiska:** Glioblastom představuje nejčastější a zároveň nejagresivnější primární mozkový nádor dospělých. Radioterapii podstupuje naprostá většina pacientů s tímto onemocněním. Význam správného konturingu (stanovení cílových objemů) v radioterapii glioblastomů v současnosti stále stoupá. Dvěma základními přístupy ke konturování glioblastomů jsou postup „americký“ dle Pracovní skupiny pro radioterapii v onkologii (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG), tzv. RTOG contouring approach s definicí dvou cílových objemů, a postup „evropský“ dle Evropské organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), tzv. EORTC contouring approach s definicí jednoho cílového objemu. Oba přístupy v definování cílových objemů jsou považovány za standardní a v praxi se výběr konkrétního postupu liší i dle zvyklostí daného pracoviště. Významným parametrem hodnocení přístupu ke konturingu je prostorové hodnocení následných recidiv, tzv. patterns of failure (PoF). **Cíl:** Akademická klinická studie GlioART srovnává RTOG a EORTC přístupy v prospektivním nastavení a se zohledněním všech parametrů nutných pro validní hodnocení následných recidiv – definice recidiv, specifikace MR prokazujícího progresi, specifikace techniky plánované radioterapie, molekulárně biologické charakteristiky glioblastomů, rozsah resekce a lokalizace původního glioblastomu. Cílem tohoto textu je představit zmiňovanou studii GlioART a diskutovat přidružená témata spojená s definováním cílových objemů radioterapie. **Závěr:** Výsledky akademické studie GlioART mohou definovat doporučení ovlivňující každodenní praxi v radioterapii glioblastomů.

## Klíčová slova

glioblastom – radioterapie – konturování – patterns of failure – GlioART

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805 a FNBr, 65269705) a Grantovou agenturou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1562/2018) a CZECRIN LM2018128.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.

Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: tomas.kazda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2020

Přijato/Accepted: 26. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020S20



## Summary

**Background:** Glioblastoma represents the most common and the most aggressive primary brain tumor in adults. Radiotherapy is indicated in almost all patients suffering with this disease. The importance of valid contouring (target volume definition) in radiotherapy of glioblastomas is currently increasing. The two basic contouring approaches in glioblastoma are the „American“ approach of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG contouring approach defining two target volumes) and the „European“ approach of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC contouring approach with one target volume). Both mentioned approaches are considered standard of radiotherapy care. In daily radiotherapy practice, a specific contouring procedure is often chosen also according to the convention and tradition of the pertinent workplace. An important parameter in assessing the approach to contouring in radiotherapy is the evaluation of patterns of failure (PoF, spatial evaluation of subsequent relapses). **Purpose:** The GlioART, academic investigator initiated clinical study, compares the RTOG and EORTC approaches in a prospective setup, taking into account all parameters necessary for valid evaluation of progressions - definition of relapses, MR specification demonstrating progression, planned radiotherapy technique, glioblastoma molecular biological characteristics, resection extent and localization of the original glioblastoma. The aim of this paper is to present the GlioART study and to discuss the associated topics associated with defining the target volumes in radiotherapy. **Conclusion:** The results of the GlioART trial may define recommendations influencing daily clinical practice in glioblastoma radiotherapy.

## Key words

glioblastoma – radiotherapy – contouring – patterns of failure – GlioART

## Úvod

Primární mozkové tumory patří v porovnání s ostatními onkologickými diagnózami se svou incidencí 8/100 000 obyvatel mezi méně časté nádory. Bohužel ty nejagresivnější – glioblastomy – tvoří asi polovinu všech primárních zhoubných nádorů mozku. Pro své biologické chování jsou tyto tumory řazeny mezi nejhůře léčitelná onemocnění vůbec, a tím představují i přes relativně nízkou incidenci závažný zdravotní problém. I přes pokroky v komplexní onkologické léčbě gliomů zůstávají výsledky této léčby neuspokojivé. Udávaný medián přežití 14–17 měsíců s pětiletým přežitím 10 % je pozorován především u pacientů s příznivými prognostickými faktory, kteří absolvují kompletní adjuvantní onkologickou terapii [1]. Medián celkového přežití se přes veškeré úsilí za posledních 30 let prodloužil pouze o několik měsíců [2]. I z tohoto důvodu je nutný další výzkum a vývoj nových terapeutických postupů [3].

Standardní multidisciplinární léčba glioblastomů je založena na kombinaci několika léčebných modalit, kdy je základem maximální možná resekce bez neurologických následků. Následuje intenzivní adjuvantní léčba v podobě adjuvantní konkomitantní chemoradiotherapie a adjuvantní chemoterapie alkylačním cytostatikem temozolomidem – tzv. Stuppův režim [1,4]. Cílem této adjuvantní terapie je dosáhnout co nejdelší lokální kontroly onemocnění – oddálení progresu a prodloužení celkového přežití.

Radioterapie zaznamenala v posledním desetiletí bouřlivý rozvoj v souvislosti se zdokonalováním výpočetní techniky, vyšší dostupností zobrazovacích metod a dokonalejšími systémy radiotherapie [2,5]. Základní principy a postupy (tzv. workflow) však zůstávají neměnné: lékař-radioterapeut určí pomocí zobrazovacích metod tzv. cílový objem, do kterého je aplikována předepsaná dávka ionizujícího záření pomocí individuálního ozařovacího plánu připraveného radiologickým fyzikem. Stanovení cílových objemů (konturování) je jedním z klíčových momentů celého procesu radiotherapie, protože se při nesprávném konturování jedná o systematickou chybu, kterou již nelze v dalším průběhu radiotherapie eliminovat. Jinými slovy, pokud jsou na začátku cílové objemy stanoveny nesprávně, bude již celá léčba zářením suboptimální (chýbná), i kdyby plánující fyzik vytvořil bezchybný ozařovací plán a ozařování ve všech jednotlivých frakcích probíhalo bez náhodných či systematických chyb na ozařovně. Na druhou stranu nelze v individuálních případech vždy přesně určit, jaký je správný postup konturování cílových objemů. V první řadě je samozřejmě nutné se opřít o publikované konturovací atlasy zohledňující mimo jiné biologické chování daných nádorů, nicméně definování těchto cílových objemů pro ozařování je často také záležitost zrcadlící individuální zkušenost a cit daného radiačního onkologa a jeho detailní znalosti anatomie a radiologie (podle hesla „contouring is so-

metimes more an art than the science“, tj. konturování je někdy spíše umění než věda). Hodnocení stanovování cílových objemů v radiotherapii glioblastomů je cílem prospektivní multicentrické akademické studie GlioART, která je představena v tomto článku.

## Cílové objemy v radiotherapii glioblastomů

Existuje několik rovnocenných přístupů ve stanovení (konturování) klinických cílových objemů u glioblastomů. Dvěma základními přístupy jsou postup „americký“ dle Pracovní skupiny pro radiotherapii v onkologii (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG), tzv. RTOG contouring approach s definicí dvou cílových objemů [6,7], a postup „evropský“ dle Evropské organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), tzv. EORTC contouring approach s definicí jednoho cílového objemu [8]. Cílové objemy dle EORTC jsou obecně menší než dle RTOG, kde je velký objem tkáně ozařován střední dávkou v 1. fázi radiotherapie. Obecně se předpokládá, že menší zatížení normální mozkové tkáně vede k menšímu výskytu nežádoucích účinků. Optimální stanovení cílových objemů u glioblastomů vždy představuje nalezení kompromisu mezi možnou toxicitou a lokální kontrolou onemocnění. Existují také další práce popisující jiné strategie stanovení cílových objemů (obecně se jedná o lemy menší než 2 cm

při konstrukci klinického cílového objemu) [9]. Téma správného definování cílových objemů v radioterapii glioblastomů je dále vysoce aktuální také ve vztahu k širšímu využití multiparametrického zobrazování mozku, jako je např. i kombinace s vyšetřením pozitronovou emisní tomografií (PET) vč. <sup>11</sup>C-methioninového PET [10,11]. Dosud nebylo provedeno žádné randomizované srovnání zmiňovaných dvou hlavních konturovacích strategií, v praxi se často postupuje i dle zvyklostí daného pracoviště. Některé velké multicentrické studie zahrnující radioterapii (CENTRIC, RTOG 0525, RTOG 3508 a další) tak umožňují ozařování oběma postupy se stratifikovanou randomizací dle zvoleného přístupu a z dosud publikovaných dat nevyplývá výrazný rozdíl v základních parametrech přežití – celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) [8].

**Patterns of failure**

Z pohledu radioterapie (RT) je, kromě hodnocení OS a PFS, také důležité prostorové hodnocení následných recidiv, a to ve vztahu k původní radioterapii, k oblastem, kde byla původně aplikována vysoká dávka záření, tzv. patterns of failure (PoF). Vyhodnocení charakteru recidivy (centrální, marginální, distální atd.) je důležitým nástrojem, jak určit, který konturovací postup je výhodnější. Neexistuje jednotný postup hodnocení recidiv, většina autorů však kategorizuje recidivy ve vztahu k lokalizaci

95% izodózy (oblasti, která obdržela při radioterapii alespoň 95 % předepsané dávky) [9,12,13]. Chang et al kategorizovali rekurence na centrální, in-field, marginální a distální (tab. 1, obr. 1) [14]. Stejně dělení jsme použili i v naší předchozí studii hodnotící recidivy u anaplastických astrocytomů [15] a v představané studii GlioART.

Četné studie (většina retrospektivních) srovnávaly PoF při použití různých konturovacích postupů a výsledky ukázaly vysoké procento centrálních recidiv bez ohledu na zvolený postup konturování. Různé studie používaly různé předpisy RT dávky a různé postupy hodnocení PoF, základním minimálním požadavkem pro validní srovnání však je plánování RT prostřednictvím magnetické rezonance (MR) a provedení RT v kombinaci s chemoterapií (Stuppův režim). Přehled dosavadních studií a výsledků hodnocení PoF je v uveden v tab. 2.

I když lze z výsledků sumarizovaných v tab. 2 usuzovat na menší počet centrálních recidiv (a tím pádem větší počet marginálních nebo distálních recidiv) u kohort pacientů ozařovaných dle EORTC konturovacího postupu (na jeden cílový objem), je nutné vzít v potaz limity prezentovaných výsledků. Lemy při konstrukci cílových objemů nebyly jednotné, jedná se o retrospektivní studie, ne všichni pacienti byli léčeni moderními konformními technikami radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, studie se lišily v postupu hodnocení PoF.

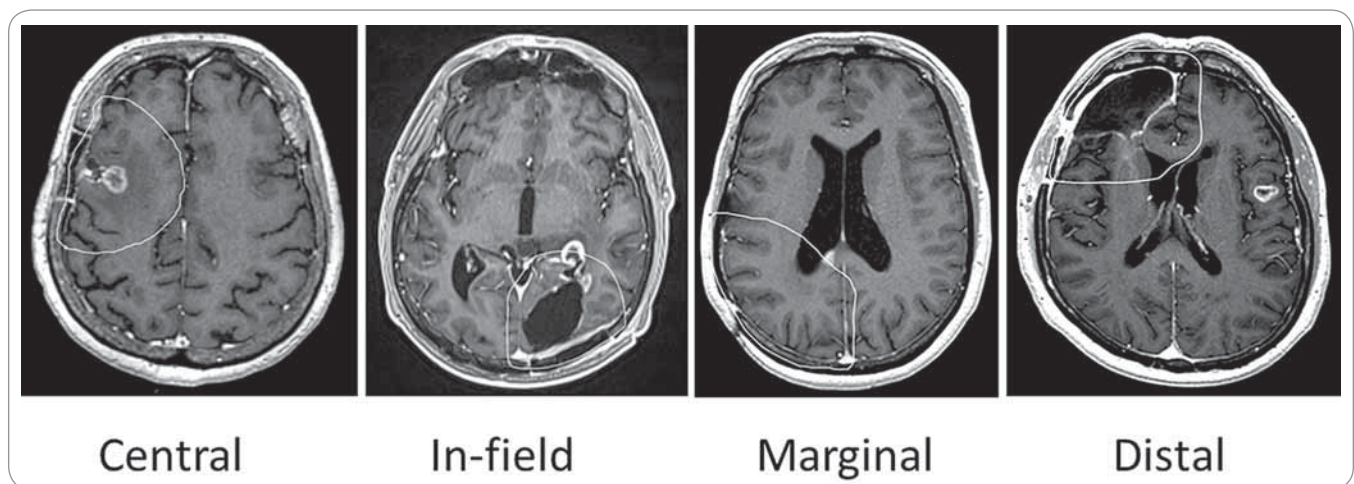
**Tab. 1. Hodnocení recidiv dle vztahu k vysoké dávce záření. V případě multicentrické progresse se hodnotí každá recidiva zvlášť, konkrétní pacient tak může mít např. jednu centrální a jednu distální progresi.**

Pattern of failure	Výpočet izodózy
centrální	$V_{95\%} \geq 95 \%$
in-field	$V_{95\%} \geq 80 \%$
marginální	$20 \% \leq V_{95\%} < 80 \%$
distální	$V_{95\%} < 20 \%$

$V_{95\%}$  – objem recidivy, kdy pacient obdržel alespoň 95 % z předepsané dávky

Jedině prospektivní randomizovaná studie minimalizující výše zmíněná omezení může jednoznačně popsat charakter recidiv po daném konturovacím postupu. Prozatím retrospektivní studie porovnávající tyto dva postupy neprokázaly obecný předpoklad, že větší celkový plánovací cílový objem (dle RTOG) vede k signifikantní redukci marginálních a distálních recidiv.

Dále je pro validní hodnocení recidiv také nutná jednoznačná specifikace MR vyšetření prokazující progresi. Především u časných MR studií provedených po ukončení konkomitantní chemoradioterapie je častý fenomén tzv. pseudoprogrese (obraz imponující jako progresse, léze však spontánně re-



**Obr. 1. Grafické znázornění charakteru recidiv glioblastomů ve vztahu k 95% izodóze (bílá křivka).**

**Tab. 2. Studie hodnotící patterns of failure (radioterapie v těchto studiích byla cílena pomocí magnetické rezonance a pacienti podstupovali konkomitantní léčbu s temozolomidem) [6].**

Autor, rok	Počet pacientů s progresí	Procento centrálních nebo in-field recidiv	Počet fází (cílových objemů) radioterapie
Brandes, 2009 [16]	79	72	1
Petrecca, 2013 [17]	20	90	1
Sheriff, 2013 [18]	71	77	1
Milano, 2010 [19]	39	80	2
McDonald, 2011 [20]	43	93	2
Gebhardt, 2014 [21]	95	81	2
Paulsson, 2014 [22]	38	87	2

greduje i bez léčby). V současné době jsou při hodnocení léčebné odpovědi u vysokostupňových gliomů široce akceptována kritéria RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology – hodnocení odpovědi v neuroonkologii) (tab. 3) [16,17].

Pro validní hodnocení recidiv je také nutná jednoznačná specifikace techniky plánované radioterapie. Mezi v současnosti nejpoužívanější techniky patří 3D konformní radioterapie (3D-CRT) nebo ještě konformnější radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiation therapy – IMRT), případně pohybová IMRT, tj. objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric modulated arc radiation therapy – VMAT). Pomocí VMAT lze dosáhnout toho, že předepsaná dávka bude přesně obklopotvat plánovací cílový objem

(planned target volume – PTV). V případě 3D-CRT se někdy stírají rozdíly mezi stanovením cílového objemu dle jednotlivých konturovacích postupů. Zvláště rozdělení PoF mezi in-field a marginální je extrémně závislé na konformitě radioterapie. Rozdílnou konformitu mezi 3D-CRT a VMAT ukazuje obr. 2. Pro validní hodnocení PoF je také nutná detailní histopatologická a molekulárně biologická charakteristika glioblastomů dle revidované WHO klasifikace z roku 2016 [18]. Dále je nutné zohlednit některé molekulárně biologické charakteristiky, které byly popsány ve vztahu k invazivitě glioblastomů, jako je například mutační stav genu izocitrátdehydrogenázy (IDH) [19] nebo metylační stav promotoru genu pro O6-metylguanin DNA metyltransferázu (MGMT) [20]. Všechny výše uvedené faktory ovlivňující validní hodnocení re-

cidiv jsou v prospektivní studii GlioART zohledněny.

**GlioART**

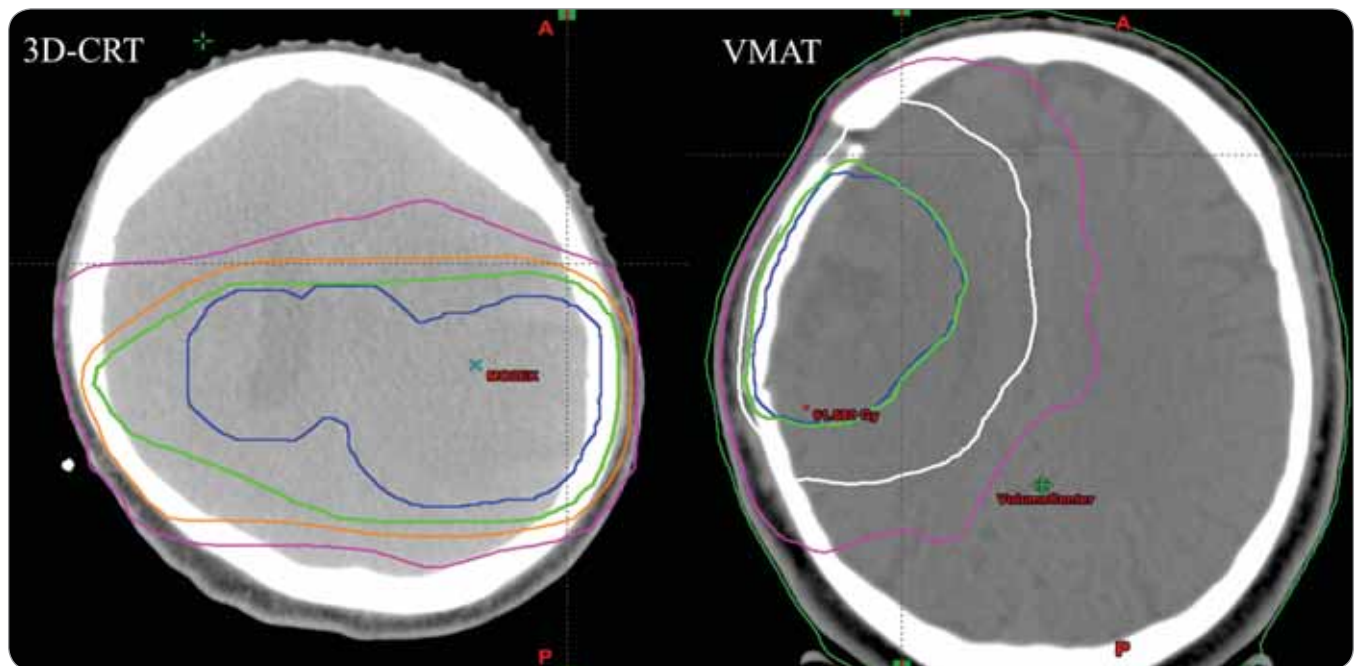
GlioART (ART – adjuvantní radioterapie) je prospektivní multicentrická randomizovaná analýza závislosti recidiv glioblastomů na taktice adjuvantní radioterapie (stanovení cílových objemů dle RTOG vs. EORTC) (schéma 1). Jedná se o akademickou, investigátorem iniciovanou klinickou studii srovnávající dvě zavedené standardní metody. Studie byla schválena příslušnou etickou komisí (číslo jednací 2018/3257/MOU) a Radou klinického výzkumu Masarykova onkologického ústavu. Všichni pacienti zařazení do studie podepisují informovaný souhlas se svou účastí v této studii.

Primárním cílem je explorační hodnocení PoF v závislosti na strategii stanovení cílových objemů v radioterapii glioblastomů s moderní, vysoce konformní radioterapií s modulovanou intenzitou svazku a s validním hodnocením progresu dle RANO kritérií. Cílem studie je prokázat, že při způsobu konturování dle EORTC (na jeden cílový objem) není větší zastoupení marginálních recidiv než při konturování dle RTOG (na dva cílové objemy). Podle dostupné literatury lze při konturování dle RTOG očekávat 5 % marginálních recidiv, klinicky významný rozdíl v počtu marginálních recidiv byl stanoven jako 15 %. Plánovaný celkový počet zařazených pacientů na základě těchto údajů je 190. Oba způsoby konturování (dle RTOG a dle EORTC) jsou standardní zavedené metody v radioterapii glioblastomů. Další tradiční

**Tab. 3. RANO kritéria hodnocení léčebné odpovědi gliomů.**

Kritérium hodnocení	CR	PR	SD	PD
oblast syčení na T1 vážené MR	není	≥ 50 % ↓	< 50% ↓ a < 25% ↑	≥ 25% ↑
T2/FLAIR hyperintenzita	stabilní nebo ↓	stabilní nebo ↓	stabilní nebo ↓	↑
nová léze	není	není	není	je
kortikosteroidy	nejsou	stabilní nebo ↓	stabilní nebo ↓	nehodnotí se*
klinický stav	stabilní nebo ↑	stabilní nebo ↑	stabilní nebo ↑	↓
požadavek pro celkové hodnocení	vše	vše	vše	cokoli

CR – kompletní remise, FLAIR – fluid attenuated inversion recovery, MR – magnetická rezonance, PR – parciální remise, PD – progresse, RANO – hodnocení odpovědi v neuroonkologii, SD – stabilizované onemocnění



Obr. 2. Ukázky ozařovacích plánů připravených technikou 3D-CRT a technikou pohybové IMRT (arc IMRT – VMAT). Modrá křivka určuje oblast, která má být ozářena předepsanou dávkou. Zelená křivka je 95% izodóza, tedy oblast, která je reálně ozářena vysokou (předepsanou) dávkou záření. Ostatní barevné křivky jsou izodózy ukazující oblasti, které obdrží menší dávky záření. Je vidět, že v případě starších ozařovacích technik (např. u ještě starších technik dvou protilehlých laterolaterálních polí) hrálo konturování mnohem menší roli než u současných vysoce konformních postupů.

3D CRT – 3D konformní radioterapie, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, VMAT – objemově modulovaná radioterapie kyvem

#### SCREENING

Kritéria pro zařazení a nezařazení

#### STRATIFIKACE

Rozsah operace: kompletní resekce vs. subtotální resekce

IDH status: mutace vs. wild-type

stav metylace promotoru genu pro MGMT: metylovaným vs. nemetylovaný

lokalizace iničiálního postižení dle Lim et al [21]: skupina 1 vs. skupina 2–4

#### RANDOMIZACE

Rameno A (konturování dle RTOG)

RT: 46 Gy + 14 Gy ve 30 frakcích

Temozolomid denně po dobu min. 40 dnů,  
max. 49 dnů, 75 mg/m<sup>2</sup>

Temozolomid (28 ± 3 dny po skončení CHRT)

D 1–5 v 28 (± 3) denním cyklu

Rameno B (konturování dle EORTC)

RT: 60 Gy ve 30 frakcích

Temozolomid denně po dobu min. 40 dnů,  
max. 49 dnů, 75 mg/m<sup>2</sup>

Temozolomid (28 ± 3 dny po skončení CHRT)

D 1–5 v 28 (± 3) denním cyklu

EORTC – Evropská organizace pro výzkum a léčbu nádorových onemocnění, IDH – izocitrátdehydrogenáza, CHRT – chemoradioterapie, MGMT – O6-metylguanin DNA metyltransferáza, RTOG – Pracovní skupina pro radioterapii v onkologii

#### Schéma 1. Schéma studie GlioART.

onkologické sledované parametry, jako je OS nebo PFS, jsou pak cíli sekundárními, mezi které také patří hodnocení kvality života a kognitivních funkcí (k po-

tvrzení předpokladu, že u pacientů randomizovaných do ramene s konturováním dle EORTC, kde jsou obecně menší objemy ozařovaného mozku, bude

menší deteriorace kognitivních funkcí). Nelze očekávat výraznější rozdíl např. v parametru OS a ani to není cílem této studie.



Hlavním vstupním kritériem je celkový stav pacienta umožňující podání standardní adjuvantní onkologické terapie (normofrakcionovaný režim RT, Stuppův režim) [4]. Jedním z důležitých vylučujících kritérií je časná progresie onemocnění zachycená na plánovacím MR pořízeném pro účely plánování radioterapie nebo menší než subtotální rozsah primární resekce tumoru (obě tyto situace jsou totiž logicky silnými prediktory centrálního charakteru recidivy bez ohledu na konturovací strategii v radioterapii). Další vstupní a vylučující kritéria jsou součástí kompletního studiového protokolu.

Do jednotlivých ramen (ozařování dle RTOG a dle EORTC) budou pacienti randomizováni permutační stratifikovanou blokovou randomizací. Stratifikační kritéria představují faktory pravděpodobně ovlivňující invazivitu glioblastomu, jako je IDH status (lze předpokládat, že u IDH mutovaných glioblastomů bude více noncentrálních recidiv [19]), nebo stav metylace promotoru genu pro MGMT [20] (lze předpokládat, že pacienti s metylovaným promotorem genu pro MGMT mají více vzdálených rekurencí). Důležitý je také rozsah resekce. Lze předpokládat, že u pacientů po subtotální resekci (STR, definované pro účely této studie jako resekce  $\geq 90\%$  tumoru) bude více recidiv centrálních – v místě ponechaného makroskopického rezidua. Posledním stratifikačním faktorem je pak lokalizace původního glioblastomu dle Limovy klasifikace [21]. Lze předpokládat, že glioblastomy skupiny Lim 1 budou vykazovat více distálních recidiv [21] (jedná se o hodnocení nálezu na předoperačním MR; dle kontaktu sytící se léze s kortexem a se subventrikulární zónou se nádory kategorizují na Lim1: kontakt sytící se léze s kortexem i subventrikulární zónou, Lim2: kontakt sytící se léze pouze se subventrikulární zónou, Lim3: kontakt sytící se léze pouze s kortexem a Lim 4: bez kontaktu sytící se léze s kortexem nebo subventrikulární zónou).

### Radioterapie

Pacienti zařazení do studie jsou ozařováni IMRT, přičemž je možný libovolný způsob IMRT, např. helikální tomoterapie

nebo VMAT. V procesu plánování je nutné dodržení přesného zakreslení cílových objemů dle studiového protokolu a kritických orgánů. Samotné zahájení ozařování musí nastat nejpozději 6 týdnů po operaci (max. 42. den po operaci).

Při konturování dle RTOG jsou definovány dva cílové objemy, radioterapie je rozdělena na dva kurzy a po ozáření prvního většího objemu pokračuje radioterapie jako sekvenční boost (cone-down technika) na druhý, menší cílový objem. Zásadní rozdíl oproti konturování dle EORTC je v zahrnutí oblastí s patologickým signálem (hyperintenzita) na FLAIR (T2) váženém MR zobrazování, což je oblast odpovídající edému, dle některých studií však i oblast s přítomnými nádorovými buňkami migrujícími podél vláken bílé hmoty. Detailnější popis metodiky konstrukce cílových objemů a kritických orgánů [22] je již nad rámec tohoto textu. Kritické orgány jsou u všech pacientů konturovány stejně, bez ohledu na strategii konturování cílových objemů. Struktury jsou konturovány použitím plánovacího CT, resp. MR. Některé struktury jsou preferenčně konturovány prostřednictvím CT (např. oční bulvy, kochlea a další), jiné struktury preferenčně prostřednictvím MR (chiasma, mozkový kmen a další).

V obou ramenech je předepsána stejná standardní celková dávka záření 60 Gy, která je normalizována tak, že 95 % plánovacího cílového objemu je pokryto 100 % předepsané dávky. Součástí studiového protokolu pak jsou detailní souhrny dávkově objemových parametrů pro tvorbu ozařovacího protokolu, včetně akceptabilních limitů a prioritizace jednotlivých kritických orgánů.

Konkomitantní temozolomid je podáván perorálně od prvního do posledního dne radioterapie, maximálně však 49 dní. Denní dávka pro tuto konkomitantní fázi je 75 mg/m<sup>2</sup>. Měsíc (28 ± 3 dny) po ukončení konkomitantní chemoradioterapie pokračuje pacient ve standardní léčbě adjuvantní chemoterapií. Temozolomid je podáván perorálně jednou denně po dobu pěti po sobě jdoucích dní (D1–D5) v 28denním (± 3 dny) cyklu. Dávka v prvním cyklu je

150 mg/m<sup>2</sup> a den, s následným navýšením dávky na 200 mg/m<sup>2</sup> a den od druhého cyklu za předpokladu žádné toxicity větší než druhého stupně (> grade 2 toxicita).

### Sledování po léčbě a vyhodnocení patterns of failure

Jako základní srovnávací MR studie (baseline scan) pro další kontrolní MR v rámci follow up slouží plánovací MR pro RT, resp. MR s nadírem sledovaných hodnot (RANO kritéria). Kontrolní MR jsou plánovány po dvou měsících, vždy maximálně 14 dní před zahájením každého sudého cyklu (cyklus 2, 4, 6) adjuvantní terapie. První MR po ukončení chemoradioterapie tak vychází cca 6–8 týdnů po ukončení radioterapie. Dle uvážení ošetřujícího lékaře může být kontrolní MR indikováno kdykoli mimo tento rozpis a snímky jsou také analyzovány dle RANO kritérií. Po ukončení adjuvantní chemoterapie je pacient dále sledován do progresu v rámci běžné klinické praxe. Současně s každým MR je vyhodnocen ošetřujícím lékařem klinický stav a dávka užívaných kortikoidů. Zároveň pacient také absolvuje psychologické vyšetření kognitivních funkcí a vyplní standardizovaný dotazník kvality života (do progresu). Datum MR studie, kde dojde k progresi dle RANO kritérií, je východiskem pro výpočty PFS. S touto MR studií je dále pracováno v rámci vyhodnocení PoF.

Prostorové vyhodnocení recidivy ve vztahu k oblasti ozářené vysokou dávkou záření je prováděno radioterapeutem. MR definující progresi dle RANO (MR\_RANO) kritérií je použita k analýze PoF, konkrétně T1 vážená sekvence s podáním kontrastní látky. V plánovacím software radioterapie je provedena standardní fúze obrazů: MR\_RANO je registrováno do původního plánovacího CT. Radioterapeut, ev. ve spolupráci s radiologem, provede zakreslení oblasti recidivy pro následné hodnocení PoF. Pomocí běžné funkce plánovacího systému radioterapie, tzv. dávkově objemového histogramu, je vyhodnocena procentuální část recidivy, která byla v oblasti vysoké dávky záření. Vysoká dávka záření je definována jako alespoň 95 % předepsané dávky, tedy 57 Gy. Dle ob-

jemu recidivy, který je uvnitř 95% izodózy (izodóza je pomyslná čára spojující body ozáření danou dávkou; definuje oblast, uvnitř které byla aplikována minimálně tato dávka) jsou následně recidivy rozděleny na centrální, in-field, marginální a distální (tab. 1).

### Závěr

Glioblastom zůstává nadále jednou z nejtěžších onkologických diagnóz. Pokračující výzkum a vývoj či modifikace léčebných metod jsou nutné v hledání cest, jak zlepšit léčbu a péči o tyto pacienty. Radioterapie zůstává jednou ze základních léčebných metod v managementu glioblastomu. S pokračujícím technologickým vývojem radioterapie a s větší dostupností zobrazovacích metod nabývá na významu správná definice cílových objemů jakožto jedna z nejdůležitějších částí procesu léčby zářením. GlioART je prospektivní multicentrická randomizovaná analýza závislosti recidiv glioblastomů na taktice adjuvantní radioterapie. Jedná se o akademickou, investigátorem iniciovanou klinickou studii srovnávající dvě zavedené standardní metody (stanovení cílových objemů dle RTOG vs. EORTC). Výsledky mohou definovat doporučení ovlivňující každodenní praxi v radioterapii glioblastomů.

### Literatura

- Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: An ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline Conflict of Interest Disclosure Statement. [online]. Available from: [https://www.academia.edu/33797331/SUPPLEMENTAL\\_MATERIAL\\_Radiation\\_Therapy\\_for\\_Glioblastoma\\_An\\_ASTRO\\_Evidence-Based\\_Clinical\\_Practice\\_Guideline\\_Conflict\\_of\\_Interest\\_Disclosure\\_Statement](https://www.academia.edu/33797331/SUPPLEMENTAL_MATERIAL_Radiation_Therapy_for_Glioblastoma_An_ASTRO_Evidence-Based_Clinical_Practice_Guideline_Conflict_of_Interest_Disclosure_Statement).
- Kazda T, Dziacky A, Burkon P et al. Radiotherapy of glioblastoma 15 years after the landmark Stupp's trial: More controversies than standards? *Radiol Oncol* 2018; 52(2): 121–128. doi: 10.2478/raon-2018-0023.
- Kazda T, Lakomý R, Poprach A et al. Multidisciplinární přístup v léčbě gliomů - astrocytomy a oligodendrogliomy. *Postgraduální medicína* 2020; 22(2): 137–142.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
- Kazda T, Pospíšil P, Šlampa P. Kontroverze při současné radioterapii high-grade gliomů. *Postgraduální medicína* 2017; 19(2): 195–200.
- Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6(4): 217–225. doi: 10.1016/j.prro.2016.03.007.
- Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS et al. Radiation therapy for glioblastoma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016; 35(3): 361–369. doi:10.1200/JCO.2016.70.7562.
- Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas." *Radiation Oncol* 2016; 118(1): 35–42. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.003.
- Wernicke AG, Smith AW, Taube S et al. Glioblastoma: Radiation treatment margins, how small is large enough? *Pract Radiat Oncol* 2016; 6(5): 298–305. doi:10.1016/j.prro.2015.12.002.
- Kazda T, Pafundi DH, Kraling A et al. Dosimetric impact of amino acid positron emission tomography imaging for target delineation in radiation treatment planning for high-grade gliomas. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2018; 6: 94–100. doi: 10.1016/j.phro.2018.06.004.
- Law I, Albert NL, Arbizu J et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18 F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(3): 540–557. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9.
- Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: A retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol* 2013; 8(1): 1–9. doi: 10.1186/1748-717X-8-97.
- Minniti G, Amelio D, Amichetti M et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiation Oncol* 2010; 97(3): 377–381. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
- Chang EL, Akyurek S, Avalos T et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1): 144–150. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
- Kazda T, Hardie JG, Pafundi DH et al. Evaluation of RANO response criteria compared to clinician evaluation in WHO grade III anaplastic astrocytoma: implications for clinical trial reporting and patterns of failure. *J Neurooncol* 2015; 122(1): 197–203. doi: 10.1007/s11060-014-1703-z.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon D et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963–1972. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
- Belanova R, Sprlakova-Pukova A, Standara M et al. In silico study of pseudoprogression in glioblastoma: collaboration of radiologists and radiation oncologists in the estimation of extent of high dose RT region. [online]. Available from: <https://biomed.papers.upol.cz/search.php?q=Belanova>.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Baldock AL, Yagle K, Born DE et al. Invasion and proliferation kinetics in enhancing gliomas predict IDH1 mutation status. *Neuro Oncol* 2014; 16(6): 779–786. doi:10.1093/neuonc/nou027.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: Correlation with MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1275–1279. doi:10.1200/JCO.2008.19.4969.
- Lim DA, Cha S, Mayo MC et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol* 2007; 9(4): 424–429. doi: 10.1215/15228517-2007-023.
- Scocciati S, Detti B, Gadda D et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiation Oncol* 2015; 114(2): 230–238. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.016.



# Výživa během radioterapie u onkologických pacientů

## Nutrition during radiotherapy of cancer patients

Kocmanová E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie, LF MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Stav výživy hraje u onkologických pacientů významnou roli. Ovlivňuje průběh onemocnění i toleranci a účinnost onkologické léčby. Významná část onkologických onemocnění vede k anorexii a hmotnostnímu úbytku. Proto je nutné provádět u všech onkologických pacientů nutriční screening a při zjištění rizika malnutrice konzultovat nutričního specialistu ke stanovení opatření ke zlepšení stavu výživy. Pacient je poučen o vhodnosti jednotlivých potravin. Je možno zařadit sipping – popíjení nutričně vyvážených farmaceutických přípravků mezi jídly. Pokud pacient nemůže polykat, je nutné přistoupit k enterální výživě cestou gastrostomie nebo jejunostomie, které jsou zavedeny před onkologickou léčbou. Pokud je narušeno vstřebávání živin ze střeva, je nutná parenterální výživa centrálním žilním katetrem nebo portem pro žilní vstup. **Cíl:** Cílený screening stavu výživy pacientů léčených pro maligní onemocnění a zajištění dostatečné výživy je nutnou součástí komplexní onkologické léčby. **Závěr:** V práci jsou uvedeny základy nutriční pro radiační onkologii.

### Klíčová slova

anorexie – nádorová kachexie – enterální výživa

### Summary

**Background:** Nutritional status plays an important role in cancer patients. It affects the progression of the disease as well as the tolerance and effectiveness of the treatment. A significant proportion of oncological diseases leads to anorexia and weight loss. Therefore, it is essential to perform nutritional screening in all cancer patients. Consequently, if a risk of malnutrition is identified, a nutrition specialist is to be consulted to implement measures in order to improve the nutritional status of the patient. The patient is advised on the suitability of specific foods. It is possible to introduce sip feeding of nutritionally balanced pharmaceutical products between meals. If the patient is unable to swallow, it is essential to proceed with enteral nutrition by gastrostomy or jejunostomy which are introduced prior to the oncological treatment. In case of disrupted intestinal absorption, parenteral nutrition via a central venous catheter or a venous access port is required. **Purpose:** Nutritional screening is an important part in all cancer patients to ascertain adequate nutrition during and after treatment. **Conclusion:** The review includes the most important basics of nutrition for radiation oncologists.

### Key words

anorexia – tumor cachexia – enteral nutrition

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by MH CR – DRO (MMCI, 00209805)

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. Eva Kocmanová**  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: kocmanova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 2. 2020

Přijato/Accepted: 24. 6. 2020

doi: 10.14735/amko2020527

## Úvod

Nutriční stav pacienta hraje významnou roli ve všech stádiích onkologického onemocnění a při všech modality léčby. V případě léčby zářením platí obdobná nutriční pravidla jako pro ostatní metody protinádorové léčby. Více než polovina nádorových onemocnění je provázena od raného stadia anorexií a hmotnostním úbytkem. V některých případech je dokonce anorexie a hubnutí prvním příznakem zhoubného nádoru.

Někdy může vzniknout klinický a metabolický obraz prostého hubnutí při diagnóze nádorů lokálním růstem znemožňujících polykání, kdy může jít o prosté hladovění. Jiný klinický obraz bývá v průběhu náročné kombinované léčby, kdy bývá přítomna anorexie a nádorová kachexie, a jiný ve fázi refrakterní kachexie u diseminovaného onemocnění. Nádorová kachexie je definována úbytkem svalové hmoty a většinou také úbytkem podkožního tuku. Vnitřní orgány a viscerální tuk nejsou postiženy.

Pravidelně přítomná anorexie je způsobena interakcí nádoru a organismu pacienta. Vzniká systémová zánětlivá odpověď, která vede k syntéze zánětlivých cytokinů, bílkovin akutní fáze. Aberantní metabolismus při zánětu využívá neúčelné metabolické cesty a plýtvá energií. K syntéze vlastních bílkovin akutní fáze organismus využívá odbourávání vlastních svalových bílkovin, dochází ke ztrátě svalové hmoty a k chronickému progresivnímu chátrání organismu pacienta. Rizikovým faktorem je i genetická predispozice, typ, lokalizace a růst nádoru, v neposlední řadě také protinádorová léčba. Zánětlivá odpověď organismu je spojena s imunosupresí, čímž podporuje růst nádoru [1].

Při vzniku nežádoucích účinků komplexní onkologické léčby (radioterapie, operace, chemoterapie) se obraz nádorové kachexie stává zřetelnější. Probíhající složité metabolické procesy vyúsťují ve zvýšený obrát bílkovin, inzulínovou rezistenci periferních tkání, odbourávání strukturálních bílkovin a neschopnost využití zásobního tuku. Organismus produkuje energetické substráty odbouráváním svalových bílkovin. Vznik malnutrice může být rychlý, v průběhu několika

dnů až týdnů. Hubnutí nemusí být na první pohled patrné, protože odbourávání tuku nepokračuje stejnou rychlostí jako odbourávání svalů. V akutním stavu při stresové reakci může být odbouráno až 300 g svalové tkáně denně. Tím dochází k výraznému úbytku svalové hmoty a vzniku svalové slabosti postihující všechny svaly včetně svalů dýchacích. To vede k povrchnímu dýchání a z toho rezultujícím zhoršení kyslíkové saturace a nedostatečnému odkašlávání s rizikem vzniku bronchopneumonie [2,3].

Ve stadiu pokročilé kachexie při generalizaci nádoru opět může spotřeba substrátů poklesnout. Zde se projevuje zvýšená metabolická spotřeba substrátů v samotné nádorové tkáni. Celkový energetický výdej však nebývá zvýšený vzhledem k menší fyzické aktivitě nemocných [1,4,5].

Pro provedení radioterapie je také důležité u „nutričně rizikových diagnóz“ přímé postižení trávicí trubice a polykacích cest tumorem. V těchto případech dochází k přímé limitaci příjmu potravy obstrukcí trávicí trubice, nedostatkem trávicích enzymů nebo neschopností polykat.

Při diagnostikování maligního tumoru je nutné provedení nutričního screeningu k posouzení rizika vzniku nádorové kachexie. V případě rizika je nutná nutriční intervence. V lůžkových zařízeních je jako standard zaveden nutriční screening u každého nově přijatého pacienta a provádí ho při příjmu zdravotní sestra. Při zjištění rizika zajišťuje sledování nutričním terapeutem, na jehož závěry reaguje ošetřující lékař. V ambulantní sféře je také zjišťován nutriční stav pacienta a další péče je zajištěna cestou nutriční ambulance.

Nádory indikované ke kurativní (chemo)radioterapii jsou nutričně rizikové. Tato léčba bývá provázena nežádoucími účinky na ozářených sliznicích a kůži. Poškození kůže a sliznic nadále potencuje užití konkomitantní chemoterapie.

Nejrizikovější pro výživu pacienta je radioterapie nádorů hlavy a krku. Vždy je pro pacienta výhodnější zajištění výživy enterální cestou než parenterálně. Pro nebezpečí přerušení léčby při radiační reakci v ústech a krku znemožňující po-

lykání je indikována a preventivně zaváděna perkutánní endoskopická gastrotomie. Jedná se o malý endoskopický výkon, který pacienta výrazně nezatěžuje. Mnohdy je důležité zlepšení výživy pacienta cestou enterálního podání již před zahájením radioterapie, pokud před diagnózou maligního nádoru bylo zhoršené polykání.

Při zhoršení polykání během léčby bývá podávána enterální výživa – firmě vyráběné přípravky s definovaným nutričním obsahem – bílkovinami, maltodextriny a tuky, případně i rozpustnou vlákninou – které může pacient aplikovat přímo do žaludku.

Pokud nelze zavést gastroskop do žaludku, nelze perkutánní endoskopickou gastrotomii provést a zavedení gastrotomie je možné jen operační cestou.

U nádorů jícnu, pokud je plánována operace, nelze použít gastrotomii jako cestu k podání výživy, protože intaktní žaludeční stěna je potřeba pro rekonstrukční operaci jícnu. V těchto případech je nutné zavedení jejunostomie chirurgickou cestou.

Výživa jejunostomií do orálního jejunu musí být sterilní pro vysoké riziko infekce, nejlépe podávána enterální pumpou.

Po ukončení léčby a zlepšení polykání, pokud je nutričních cílů dosahováno přirozenou cestou, je možno výživovou stómii zrušit.

Při ozařování v oblasti břicha nebo celkově velkých objemů, při chemoterapii a při progresi onemocnění limituje příjem potravy progredující anorexie a slabost. Je nutné, nejlépe již v diagnostickém procesu, zařadit nutriční screening a konzultaci s nutričním terapeutem. Pacientovi jsou vysvětleny zásady výživné diety s přizpůsobením jeho onemocnění a potíží. Pokud tato opatření nestačí k zastavení hmotnostního úbytku, je zvažena indikace podání sippingu.

Dietní rady vycházejí z následujících principů:

- pokud lze, doporučuje se omezit nebo úplně zrušit dosavadní dietní opatření jako např. dietu s omezením tuků při hyperlipidemii;
- jíst v malých porcích 6–8× denně, při přechodné nevolnosti při chemoterapii

pii nepodávat oblíbená jídla – riziko, že si je pacient zprotiví;

- při nevolnosti nepít při jídle;
- jíst pomalu a v příjemném prostředí;
- omezit pachy při přípravě pokrmů, podávat je spíše chladné;
- dostatek bílkovin a tuků ke zvýšení energetické denzity pokrmů;
- přiměřená pohybová aktivita, pokud je jí pacient schopen.

Účinek dietních rad je u onkologických pacientů často nedostačující a nepostačuje k zastavení úbytku hmotnosti, potom nastupuje použití sippingu [1,4,5].

### Sipping

Sippingem (z angličtiny sip – srkat) se označuje doplnění stravy popíjením mezi jídly. Farmaceuticky vyráběné přípravky mají proti běžně užívaným potravinám (mléko, jogurty) několik výhod. Jejich energetická hustota – dle typu přípravku – se pohybuje mezi 1,25 a 2,0, nejvíce až 3,2 kcal/ml, obsahují vitamíny a stopové prvky. Efekt sippingu je u většiny pacientů lepší než pouhá dietní opatření, přijímají ho navíc mezi běžnými jídly. Někteří pacienti hůř tolerují sladkou chuť přípravků. Na trhu je i přípravek se slanou příchutí, pacienti si jej však zatím příliš neoblíbili. K dispozici je i přípravek neutrální, který je možno před použitím dochutit dle preferencí pacienta. Je dobré během léčby střídat příchutě, pacient si je vybírá dle svých chuťových preferencí.

V současné době je na trhu dostupné velké množství různých přípravků pro sipping od více farmaceutických firem. Mohou být v tekuté formě nebo jako krém, s přísadkou rozpustné vlákniny, omega-3 mastných kyselin a vyrábějí se také speciální přípravky pro diabetiky. Konkrétní přípravky jsou vyráběny a inovovány podle toho, jak se osvědčí u pacientů. Ti mají velký výběr dle chuťových preferencí a tolerance.

### Plná enterální výživa

Při nemožnosti přijímání stravy *per os* nastupuje enterální výživa podávaná přímo do žaludku nebo do jejunu. Může být podávána krátkodobě pro překlenutí akutních problémů způsobených onkologickou léčbou nebo i dlouhodobě.

Přípravky vyrábí také více farmaceutických firem v různých verzích – standardní s energetickou denzitou 1 kcal/ml, hyperkalorické s denzitou 1,5–2,0 kcal/ml, s vlákninou i bez ní, tzv. orgánově specifické přípravky – při selhávání jater, ledvin, při dekubitech, při poruchách imunity, ovlivňující funkci střeva. Speciálně pro onkologické pacienty jsou určeny přípravky s přísadkou omega-3 mastných kyselin.

K výživě pacientů při onkologické léčbě jsou užívány polymerní nutriční přípravky:

- jako zdroj dusíku obsahují definovaný čištěný protein – například mléčný albumin, kaseinát, vaječný albumin nebo sójový protein;
- obsahují sacharidy ve formě dextrinů, disacharidů a monosacharidů;
- lipidy jsou zušlechťené rostlinné oleje;
- přípravky jsou bezlaktózové, bezcholesterolové a neobsahují gluten ani nevstřebatelné zbytky;
- resorbují se z tenkého střeva, není nutné trávení v žaludku.

Některé přípravky jsou vyráběny s přísadkou rozpustné vlákniny (inulin, pektiny).

### Parenterální výživa

Při zhoršení stavu, pokud je příjem *per os* nebo enterální cestou nedostatečný nebo nemožný (zvracení, ileus, těžké febrilní stavy), možno podávat parenterální výživu do periferní nebo do centrální žíly po nezbytně nutnou dobu s doporučením co nejdříve přejít na enterální výživu. Přípravky jsou rovněž hromadně vyráběné, a to nyní převážně formou trojkomorových all-in-one vaků. Existují i přípravky vhodné k podání při poruchách jednotlivých orgánů, například pro pacienty s postižením jater nebo ledvin. Také lze vaky s parenterální výživou individuálně připravovat dle potřeb konkrétního pacienta. Pro podání těchto přípravků je nutný ve většině případů přístup do centrální žíly, přípravky k podání do periferie nejsou plnohodnotné k zajištění úplné parenterální výživy a lze je podávat do periferní žíly jen několik dnů.

Nejdůležitější zásadou je včasné řešení podvýživy již při pouhém jejím ri-

ziku, rozvinutá kachexie zhoršuje výsledky léčby nádorového onemocnění a je hůř ovlivnitelná.

### Stanovení nutriční potřeby pacienta

Klidová energetická potřeba pacienta se stanovuje obvykle výpočtem. Optimální energetický přísun je důležitý; nebezpečný je nedostatek některých substrátů, stejně jako jejich nadbytek.

V klinické praxi je možné i stanovení energetické potřeby pacienta odhadem. Podle doporučení Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN) z roku 2016 je celková energetická potřeba onkologických pacientů podobná jako u zdravých jedinců a je možno počítat 25–30 kcal/kg tělesné hmotnosti [1].

K přesnějšímu zjištění byly více autory vypracovány rovnice, které zohledňují další parametry konkrétního pacienta.

Klidová energetická potřeba je rozdíl dle hmotnosti a výšky pacienta, dle pohlaví. Často užívaná je Harrisova-Benediktova rovnice uvedená níže.

MUŽI: Základní energetický výdej [kJ/24 hod] =  $66 + 13,7 \times$  hmotnost [kg] +  $5,0 \times$  výška [cm] –  $6,8 \times$  věk [roky]

ŽENY: Základní energetický výdej [kJ/24 hod] =  $65,5 + 9,6 \times$  hmotnost [kg] +  $1,8 \times$  výška [cm] –  $4,7 \times$  věk [roky]

Celkový energetický výdej = základní energetický výdej  $\times$  aktivní faktor  $\times$  termický faktor  $\times$  faktor postižení (tab. 1).

Na specializovaných pracovištích je možné stanovení energetické potřeby pacienta nepřímou kalorimetrií. Běžná denní dávka bílkovin je u zdravého člověka 0,8–1 g/kg hmotnosti na 24 hod, u nemocných při akutním onemocnění 1–1,5 g/kg hmotnosti na 24 hod, u nemocného v katabolické fázi onemocnění až 2,0 g/kg hmotnosti na 24 hod.

Dle dnešní úrovně poznání je u pacientů s nádorovou kachexií preferován jako zdroj energie tuk.

Nádorové buňky metabolizují hlavně glukózu, tuky jako zdroj energie doká-

Tab. 1. Hodnoty aktivních faktorů pro výpočet celkového energetického výdeje.

<b>Aktivní faktor</b>	pobyt v lůžku, imobilní pacient – 1,1	pobyt v lůžku, mobilní pacient – 1,2	mobilní pacient – 1,3
<b>Teplotní faktor</b>	teplota 38 °C – 1,1	teplota 39 °C – 1,2	teplota 40 °C – 1,3
<b>Faktor postižení</b>	pooperační stav – 1,1	sepse – 1,3	peritonitida – 1,4

žou využívat jen málo. Onkologický pacient v době mezi jednotlivými jídly dobře metabolizuje tuk ze svých zásob. Zejména je vhodná preference tuků u pacientů se systémovým zánětem a inzulínovou rezistencí [1].

- sacharidy jsou zdrojem energie jak v enterální, tak i parenterální výživě, běžně je doporučeno, aby tvořily 40–60 % energetického přísunu, u onkologických pacientů do 40 %;
- tuky jsou vydatným zdrojem energie, měly by tvořit 25–40 %, u onkologických pacientů až 50 % energetického přísunu;
- bílkoviny slouží jako stavební kameny pro tvorbu tělesných bílkovin, jejich energetický přínos není tolik významný, mají tvořit 20 % energetického přísunu.

Pro onkologické pacienty jsou jako sipping využívány přípravky obohacené omega-3 mastnými kyselinami, které mají imunomodulační efekt [1,2,8–10].

### Léčiva podporující chuť k jídlu – orexigenní látky Kortikosteroidy

Dexametazon v denní dávce 4–8 mg podporuje chuť k jídlu, účinek obvykle netrvá déle než 4 týdny a lék má mnoho nepříznivých vedlejších účinků. Delší podání může vést k redukci svalové hmoty. Pokud je podáván omezenou dobu, je účinný [1].

### Gestagenní hormony

Megestrol acetát zvyšuje chuť k jídlu u pacientů, kteří trpí anorexií. Jejich úči-

nek přetrvává po celou dobu podávání, signifikantní bývá i vzestup tukové tělesné hmotnosti. Pravděpodobně účinkují jednak ovlivněním centrálních příčin anorexie, jednak snížením hladin prozánětlivých cytokinů [1,4,9]. Mají významné nežádoucí vedlejší účinky – sklon k tromboemboliím a retenci tekutin [1].

### Preskripce přípravků enterální výživy (informace z Číselníku VZP platného pro rok 2020):

Preparáty spadají do kategorie Potravin pro zvláštní lékařské účely. Předpis je omezen na nositele funkční licence F16 v nutričních ambulancích. Síť nutričních ambulancí byla budována v návaznosti na bývalé okresní, krajské a fakultní nemocnice, nyní jsou tyto ambulance i v menších městech na základě smluvních vztahů s pojišťovnami. Informace o síti nutričních ambulancí jsou dostupné na [www.skvimp.cz](http://www.skvimp.cz).

Pokud není nutriční ambulance dostupná, může onkolog předepsat sipping s omega-3 mastnými kyselinami v množství na 4 týdny.

Jako základní úhrada jsou hrazeny v limitu do 600 kcal/den při nedostatečném příjmu potravy – do 75 % potřeb pacienta, pokud porucha příjmu potravy trvá ≥ 10 dnů. Musí být jasné riziko podvýživy, BMI méně než 18,8, nechtěný hmotnostní úbytek minimálně 5 % za poslední měsíc nebo 10 % za poslední 3 měsíce.

Zvýšená úhrada je u plně enterální výživy v limitu maximálně 2 250 kcal/den.

Příklady názvů přípravků různých výrobků dle AISLP 2018:

Pro popíjení: Cubitan® (obohacen o arginin), Diasip®, Diben drink® (pro diabetiky), Supportan drink®, Forticare® (oba preparáty obohaceny o omega-3 mastné kyseliny, zvláště vhodné pro užití v onkologii a u imunitních poruch), Nutricomp drink®, Ensure® a další, vše v různých chuťových variantách a jako energeticky denzní preparáty, s vlákninou nebo bez ní. Pro enterální výživu cestou perkutánní endoskopické gastrostomie nebo sondou, možno i popíjet (nejsou ochuceny): Nutrison®, Fresubin HP®, Iso-source®, Ensure plus advanced®, Jevity®, Nutrison diason®, Diben®, Novasource diabet® (diabetické) a další, všechny i ve formě hyperkalorické, s vlákninou nebo bez ní [1,11].

### Literatura

1. Tomiška M. Výživa onkologických pacientů. Praha: Mladá fronta 2018: 33–551.
2. Bureš J, Horáček J, Malý J et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén 2014: 969–990.
3. Klener P et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén 1999: 680–702.
4. Sláma O, Sochor M. Paliativní péče jako součást komplexní onkologické péče. Postgraduální medicína 2014; 16(3): 335–337.
5. Tuček Š, Tomášek J. Význam nutriční péče v onkologii. Postgraduální medicína 2014; 16(3): 329–334.
6. Kohout P, Kotlířková E. Základy klinické výživy. Praha: Agentura KRIGL 2005: 9–74.
7. Křížová J, Křemen J, Kotlířková E et al. Enterální a parenterální výživa. Praha: Mladá fronta 2014: 12–62.
8. Urbánek L et al. Výživa v klinické praxi. Brno: NCONZO 2008: 9–68.
9. Marek J et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada Publishing 2005: 579–600.
10. Sobotka L, Tomiška M. Výživa a metabolismus. Postgraduální medicína 2007; 9(8): 860–909.
11. Informační systém léčivých přípravků 2020. [online]. Dostupné z: <https://www.aislp.cz/>
12. Šachlová M. Výživa u onkologických nemocných. Klin Onkol 2003; 16(1): 38.



# Rádiobiologické aspekty reožarovania a ich modelovanie pri stanovení tolerančnej dávky u orgánov v riziku

Radiobiological aspects of re-irradiation and their modelling in the determination of the tolerance dose in organs at risk

Matula P., Končík J., Jasenčák M., Dubinský P.

Východoslovenský onkologický ústav a.s., Košice

## Súhrn

**Východiská:** Reožarovanie, v kombinácii so systémovou a biologickou liečbou, sa v súčasnosti stáva významnou opciou pre recidivujúce tumory a „in-field“ sekundárne malignity, pokiaľ je chirurgia kontraindikovaná. Rozvoj zobrazovacích metód a nových ožarovacích techník v rádioterapii vytvorili priestor pre vývoj a aplikáciu presnejších postupov reožarovania s využitím rádiobiologického modelovania účinkov v režimoch hypofrakcionácie a jej extrémneho módu – stereotaxie. Normálne tkanivá a orgány po rádioterapii dokážu regenerovať a opraviť svoje poškodenie. Zvyšková tolerančná dávka orgánov v riziku (OaR) je však značne rozdielna. Pri tkanivách so skorou odpoveďou dochádza temer ku kompletnej obnove v priebehu niekoľkých mesiacov, takže druhá séria ožiarovania by mohla byť aplikovaná skoro v rovnakej výške dávky. Pre tkanivá a orgány s neskorou odpoveďou rozsah poškodenia závisí na výške celkovej dávky z ožiarovania, štruktúre funkčných subjednotiek a na intervale medzi sériami. Výrazná obnova prebieha do 3–6 mesiacov u kože, sliznice, miechy a pľúc. Iné tkanivá, napr. obličky, srdce, mechúr, disponujú len malou regeneračnou kapacitou. **Cieľ:** Príspevok, zameraný na reožarovanie, poskytuje prehľad o hodnotách kumulatívnej biologickej efektívnej dávky (BEDcum) jednotlivých orgánov v riziku (OaR) extirpovaných z retrospektívnych štúdií, metodike stanovenia reziduálnych dávok s popisom pôvodného modelu autorov príspevku zapracovaného do výpočtu pravdepodobnosti komplikácií normálnych tkanív (normal tissue complication probability – NTCP) pri individuálnych ožarovacích plánoch reožarovania pomocou programu „BioGray“ vyvinutom na pracovisku autorov.

## Kľúčové slová

reožarovanie – kumulatívna BED – model REG pre zvyškovú tolerančnú dávku OaR pri reožarovaní – NTCP – SW BioGray

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. RNDr. Pavol Matula, CSc.  
Klinika rádioterapie a onkológie  
Východoslovenský onkologický  
ústav a.s.  
Rastislavova 43  
041 91 Košice  
Slovenská republika  
e-mail: matula@vou.sk

Obdržané/Submitted: 27. 2. 2020

Prijaté/Accepted: 9. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020S31

## Summary

**Background:** Re-irradiation, in combination with systemic and biological therapy in recent years, has become a meaningful option for locally recurrent cancers and for in-field second malignancies in cases where surgical salvage is not feasible. The development of imaging techniques and their applications in radiotherapy have created a space for the development of procedures and, by means of radiobiological modelling, for the estimation of the residual/additional tolerance doses for organs at risk (OaR) during re-irradiation. Normal tissues and organs can regenerate and repair their damage after initial radiotherapy. However, residual tolerance doses of OaR are considerably different. In the tissues with early response, a complete restoration occurs almost within a couple of months so that the second series of the exposure could be applied in almost the same amount. In the tissues and organs with the late response, the extent of the damage depends on several parameters: a total dose from the initial therapy, a structure of the sub-functional units of the tissue and an interval between the series. Strong recovery takes place in 3–6 months in case of the skin, mucosa, spinal cord and lung. Other tissue, e. g. kidneys, heart or bladder, dispose with a small regenerative capacity only. **Purpose:** The article provides an overview about the cumulative values of the biological effective dose (BEDcum) on organs-at-risk (OaR) obtained from retrospective studies and description of the original model for the determination of the residual tolerance dose implemented to calculating normal tissue complication probability (NTCP) from the individual treatment plans by means of the own-made program „BioGray“.

## Key words

re-irradiation – cumulative BED – model REG for residual tolerance dose during re-treatment – NTCP – SW BioGray

## Úvod

Problematika reožarovania v prípadoch relapsu nádorového ochorenia či „in-field“ sekundárnych malignít predstavuje podstatne náročnejší proces rozhodovania v posúdení jeho benefitu vs. rizika pre pacienta v porovnaní s procesom pri iniciálnej rádioterapii. Retrospektívne štúdie síce poskytujú odhad prípustných kumulatívnych dávok na OaR, neposkytujú však algoritmy a metódy pre stanovenie zvyškovej (dodatkovvej) tolerančnej dávky v zložitých individuálnych klinických situáciách reožarovania.

Panel expertov v článkoch [3,7] po cieľených multi-institucionálnych prieskumoch manažmentu postupov reožarovania u tumorov hlavy a krku i u extrakraniálnych tumorov dospeli k záveru, že súčasný stav je charakterizovaný:

- vysokou heterogenitou postupov reožarovania medzi inštitúciami
- nedostatočnou databázou poznatkov z retrospektívnych štúdií
- kritickým výberom pacientov na reožarovanie.

Skupiny expertov z uvedených prehľadov odporučili dodržiavanie nasledovných podmienok pre indikáciu reožarovania :

- kontraindikácie chirurgie!
- priaznivá lokalizácia recidívy resp. sekundárneho tumoru
- reožarovanie s kuratívnym zámerom vyžaduje ekvivalentnú biologickú dávku EQD2  $\geq 60$  Gy a malo by byť

spojené s chemoterapiou (zahrňujúcou biologickú liečbu)

- realistické možnosti minimalizácie dávky v OaR
- dostatočný interval od iniciálnej RT  $\geq 6$  mesiacov
- dobre definovateľný objem recidívy resp. sekundárneho tumoru (klinický cieľový objem – CTV)
- využitie dokonalejších terapeutických technológií a režimov hypofrakcionácie: rádioterapia s modulovanou intenzitou (IMRT), objemovo modulovaná oblúková rádioterapia (VMAT), stereotaktická rádioterapia (SRS) a frakcionovaná stereotaktická rádioterapia (FSRT).

V kontexte s týmito odporúčaniami, stanovenie akceptovateľného plánu pre 2. sériu s paliatívnym či kuratívnym zámerom je vlastne riešením multiparametrickej funkcie pravdepodobnosti komplikácií normálnych tkanív (normal tissue complication probability – NTCP) s parametrami:

$$NTCP = F(BED_1, DVH_1, REG_{\text{pauza}}, BED_2, DVH_2) \quad (1)$$

kde  $DVH_1$  a  $DVH_2$  sú dávkovo-objemové histogramy dostupné z plánovacieho systému (TPS);  $BED_1$  a  $BED_2$  sú biologicky efektívne dávky v 1. a 2. sérii;  $REG_{\text{pauza}}$  je funkcia regenerácie OaR =  $F(X)$ , ktorá bude popísaná nižšie.

Riešenie tejto komplexnej úlohy vyžaduje kvantitatívne zahrnutie a simultánne posúdenie uvedených para-

metrov nielen z plánovacieho systému (TPS), ale i použitie vhodného softwaru pre radiobiologické modelovanie  $BED/(EQD_2)$  a dvoch bioštatistických mier: pravdepodobnosť lokálnej kontroly nádoru (tumor control probability – TCP)/normal tissue complication probability (NTCP). Takýto nástroj v súčasnosti, žiaľ, nie je štandardným vybavením rádioterapeutických pracovísk.

Cieľom príspevku je poskytnúť:

- tabuľkový prehľad o reziduálnych tolerančných dávkach v  $EQD_2$  pre vybrané OaR stanovených z retrospektívnych štúdií reožarovania
- popis analytického modelu REGpause pre výpočet reziduálnej tolerančnej dávky na OaR
- ukážky výstupov z programu BioGray pri rôznych klinických scenároch reožarovania.

## Materiál a metodika

Z retrospektívnych štúdií [2,6–9,11,12] bolo zistené, že regenerácia tkanív a orgánov v riziku (OaR) s neskorou odpoveďou umožňuje aplikáciu 2. série do úrovne 50–80 % biologicky efektívnej dávky (BED) vo vzťahu k iniciálnemu ožiareniu. To znamená, pokiaľ hladina tolerancie orgánu v 1. sérii už dosiahla hranicu akceptovateľnej tolerancie, v 2. sérii môžu OaR tolerovať kumulatívnu dávku BED v hodnotách 150–180 % iniciálnej dávky. V situácii, že orgán v 1. sérii bol ožiarený len na úrovni napr. 50 % svojej tolerancie, v 2. sérii možno aplikovať dávku podstatne vyššiu (o vypočítaný rozdiel nedosiahnu-

Tab. 1. Výsledky retrospektívnej analýzy tolerancie mozgu pri reožarovaní.

Typ RT modality	Prípustná EQD <sub>2</sub> (mozog)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> (mozog)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> v % iniciálnej dávky
CRT	60 Gy	< 80–100 Gy	< 133–170 %
SRS	60 Gy	< 90–140 Gy	< 150–233 %
FSRT	60 Gy	< 112–137 Gy	< 186–228 %

CRT – konformálna rádioterapia, EQD – ekvivalentná biologická dávka, FSRT – frakcionovaná stereoradioterapia, RT – rádioterapia, SRS – stereotaktická chirurgia

Tab. 2. Kumulatívne a reziduálne tolerančné dávky EQD<sub>2</sub> pre oblasť hlavy a krku.

OaR	Iniciálna EQD <sub>2</sub> (Gy)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> (Gy)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> (%)	Akceptovateľná reziduálna EQD <sub>2</sub> (pausa = 1 rok)
mozog	60	100	170	≤ 40
mozgový kmeň	54	80	150	≤ 36
miecha	44	60	140	≤ 17
opt. nerv/chiazma	55	66	150	≤ 8
sietnica	50	63	126	≤ 6
očné šošovky	9	12	130	≤ 3
mäkké tkanivá hlavy a krku	60	96	160	≤ 36
príušná žľaza	30	45	150	≤ 15
dolná čelusť	60	84	140	≤ 24

EQD – ekvivalentná biologická dávka

tej hladiny tolerancie). Významnú úlohu zohráva tiež volumová závislosť tolerancie OaR pri reožarovaní a interval medzi iniciálnou rádioterapiou a reožarovaním. Regenerácia OaR je prevažne saturovaná do 2 rokov [2,9]. Pre odhad resp. stanovenie zvyškovej tolerancie OaR navrhla F. Stewart [12] koncept tzv. „kumulatívnej percentuálnej dávky“ (%BED<sub>cum</sub>), ktorý možno vyjadriť vzťahom (2):

$$\%BED_{cum} = \%BED_{1.séria} + \%BED_{retr.}$$

Grafické zobrazenie vzťahu %BED<sub>retr.</sub> vs. %BED<sub>1.séria</sub> pre štyri vybrané tkanivá (koža, pľúca, miecha a obličky) je demonštrovaný na obr. 1.

Rádiobiologická veličina BED sa častejšie vyjadruje v termíne normalizovanej totálnej dávky (NTD) alebo ekvivalentnej biologickej dávky (EQD<sub>2</sub>) vzťahovanej ku konvenčnej frakcionácii s dávkou na frakciu = 2 Gy denne definovanej vzťahom (3):

$$NTD = EQD_2 = \frac{BED}{RE} = N_{new} \cdot d_{new} \frac{d_{new} + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

kde RE vyjadruje relatívnu efektívnosť novej frakcionácie v tvare:  $RE = (1 + d_{new}/(\alpha/\beta)) N_{new}$  = počet frakcií,  $d_{new}$  = dávka/frakciu,  $\alpha/\beta$  = koeficient radiosenzibility.

Z retrospektívnej štúdie [6] venovanej reožarovaniu mozgu pri 3 terapeutických modalitách – konformálnej externej terapii (CRT), stereotaktickej chirurgii (SRS) a frakcionovanej stereoradioterapii (FSRT) boli získané dáta o výške tolerovateľnej kumulatívnej dávky vyjadrenej v EQD<sub>2</sub>, ktoré nevedli k rádionekrózam mozgu.

Výsledky sú zhrnuté v tab. 1.

Uvedená retrospektívna analýza poskytla ešte dva ďalšie významné závery:

- 1) od intervalu > 1 rok neexistuje korelácia výskytu rádionekróz a intervalom medzi iniciálnou rádioterapiou a 2. sériou – reožarovaním;
- 2) existuje štatisticky významná korelácia medzi výskytom rádionekróz a ožarovaným objemom mozgu ( $p = 0,016$ ).

V práci [11] venovanej retrospektívnej analýze reožarovania miechy boli získané nasledovné závery:

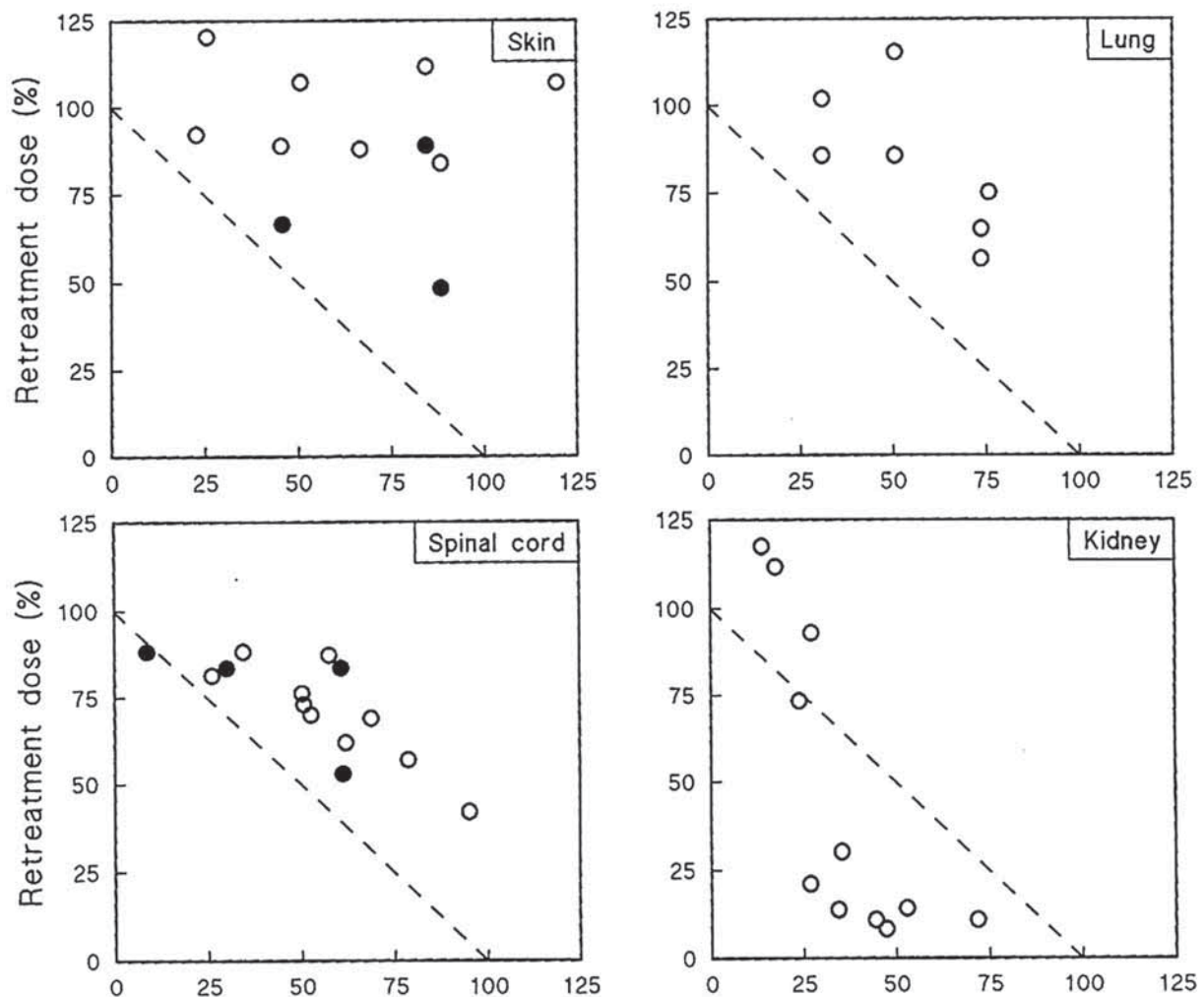
- 1) prípustná cumEQD<sub>2</sub> ≥ 60 Gy (cum %EQD<sub>2</sub> ≤ 140 %);
- 2) nebola zistená významná korelácia radiačných myelitíd pri intervale > 1 rok.

V práci [2] boli sumarizované akceptovateľné kumulatívne dávky pre ďalšie OaR, ktoré sme, pre potrebu konzistencie s terminológiou v tab. 1 a prehľadnosti v nasledujúcich tabuľkách, konvertovali do hodnôt EQD<sub>2</sub>.

Tab. 3. Kumulatívne a reziduálne dávky EQD<sub>2</sub> pre OaR v extrakraniálnej oblasti.

OaR	Iniciálna EQD <sub>2</sub> (Gy)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> (Gy)	Kumulatívna EQD <sub>2</sub> (%)	Akceptovateľná reziduálna EQD <sub>2</sub> (Gy) (pauza = 1 rok)
srdce	65	80	125	≤ 15
hlavné žily	60	100	160	≤ 36
pľúca	40	56	140	≤ 16
pažerák	55	74	135	≤ 9
konečník	60	96	160	≤ 36
mechúr	65	72	110	≤ 7
kŕčok stehennej kosti	55	71	130	≤ 16

EQD – ekvivalentná biologická dávka



Obr. 1. Demonštrácia pojmov %BED 2. séria vs. %BED 1. séria pre štyri tkanivá. Súradnica X určuje veľkosť iniciálnej dávky v percentách tolerančnej dávky na príslušný orgán, súradnica Y určuje dávku v percentách pri reožarovaní, prerušovaná priamka predstavuje hladinu tolerancie pri hypotetickej – nulovej regenerácii tkaniva. Body nad prerušovanou čiarou predstavujú úspešné výsledky reožarovania, body pod prerušovanou čiarou predstavujú výsledky nedostatočnej regeneračnej kapacity orgánu (obličky) [12]. BED – biologicky efektívna dávka, kidney – obličky, lung – pľúca, skin – koža, spinal cord – miecha,

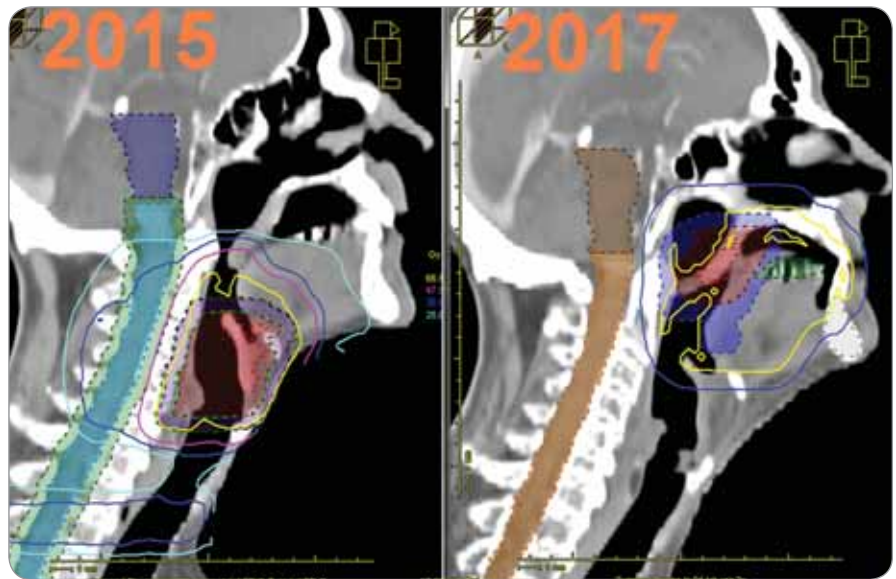


V tab. 2 sú uvedené reziduálne tolerančné dávky EQD2 pre OaR v oblasti hlavy a krku a v tab. 3 pre extrakraniálnu oblasť.

Je potrebné poznamenať a zdôrazniť, že odhad tolerančných reziduálnych dávok v poslednom stĺpci tabuliek 2 a 3 predstavuje len prvú hrubú aproximáciu vzťahovanú na nasledovné podmienky:

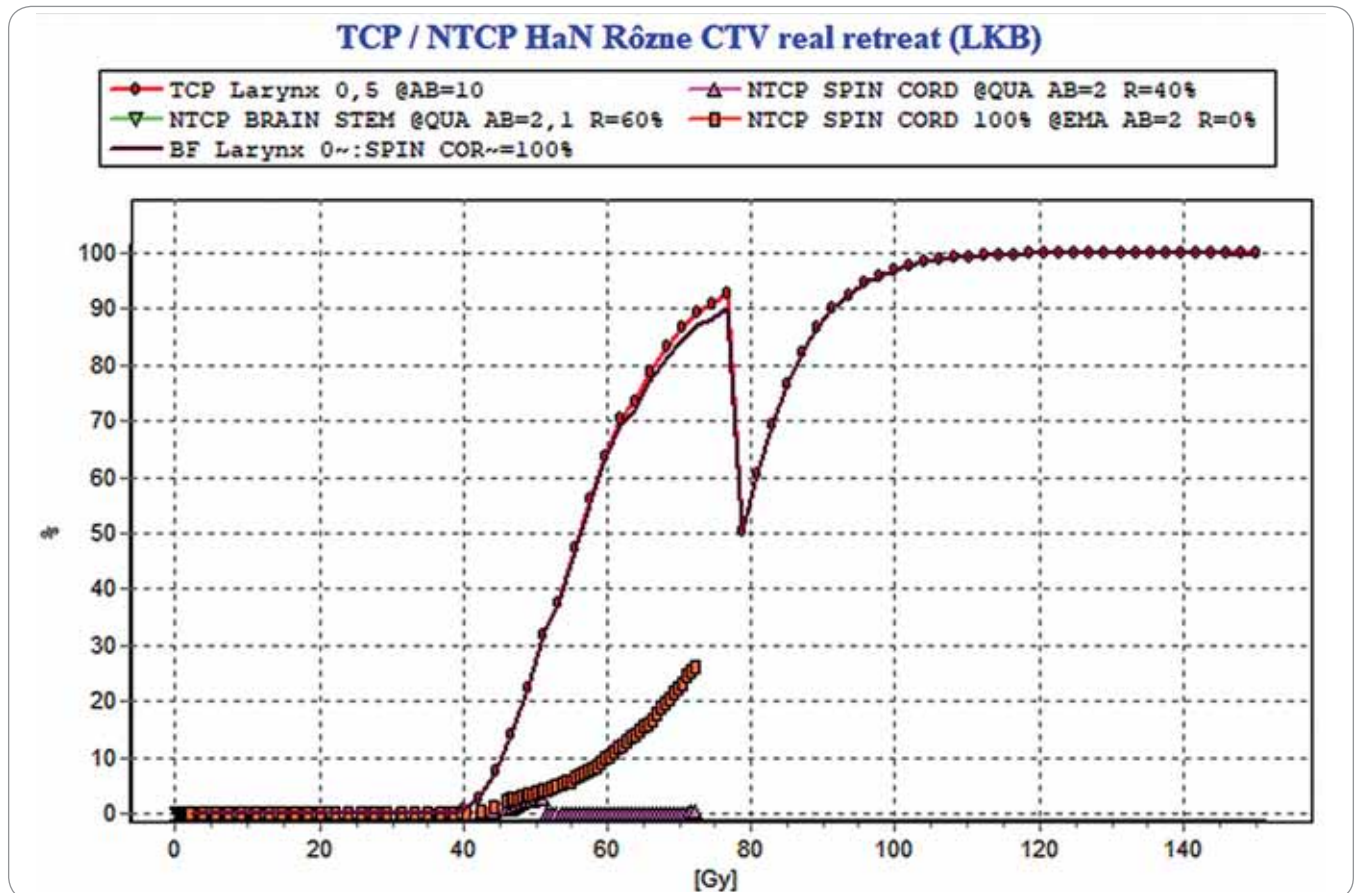
- 1) iničiálna séria RT bola aplikovaná na hranici tolerančnej dávky OaR (stĺpec 2);
- 2) je stanovená k pauze medzi sériami = 1 rok;
- 3) nezahrňuje variabilitu tolerancie OaR v závislosti od ožiareného objemu OaR.

Z uvedeného vyplýva, že reziduálne tolerančné dávky môžu byť výrazne vyššie pri nižšej dávkovo-volumovej záťaži OaR (z DVH) v iničiálnej sérii, ale aj v sérii reožarovania. Tieto závislosti možno



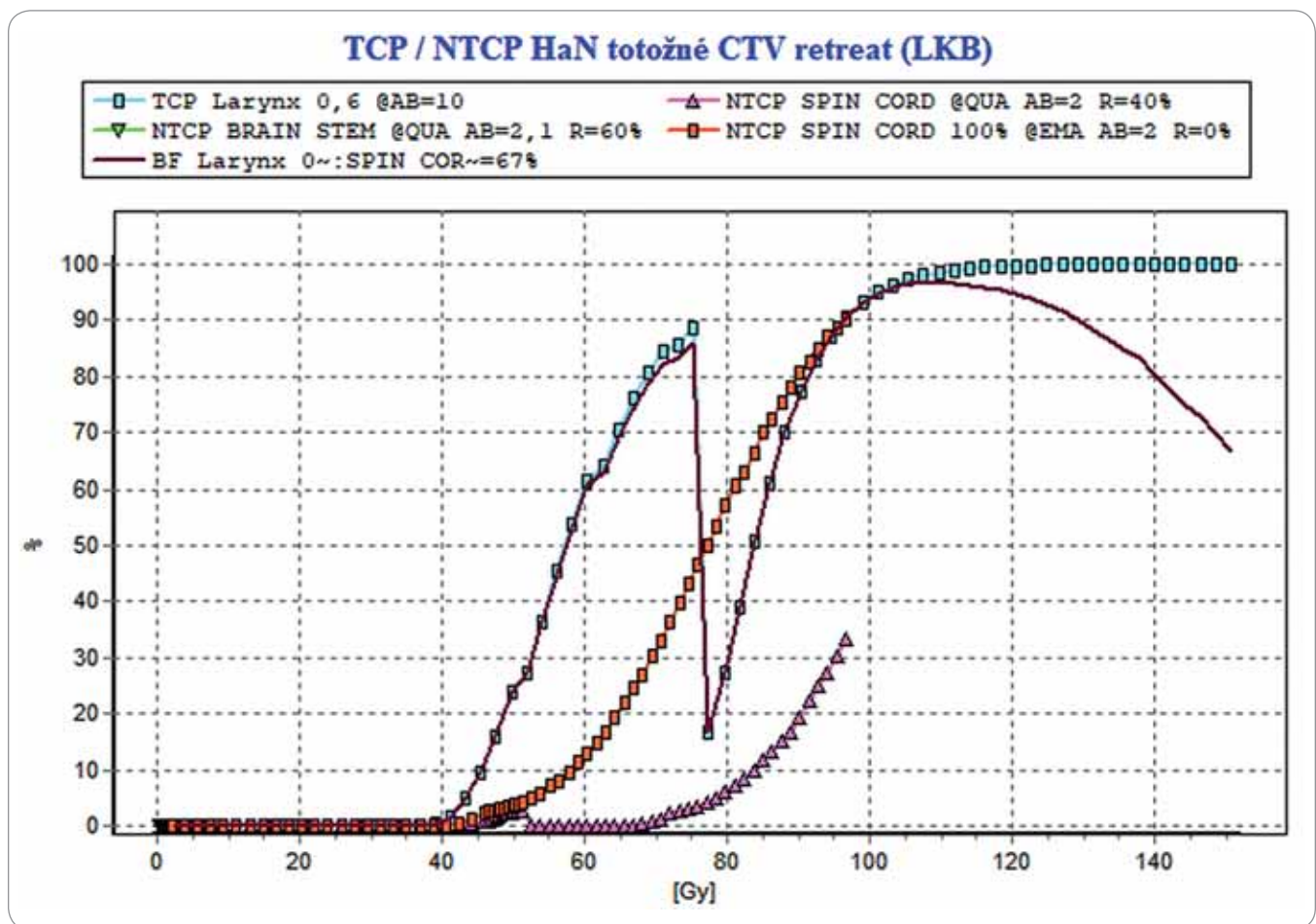
Obr. 2. Izodózové plány v laterálnej rovine z iničiálnej série v r. 2015 a reožarovania v r. 2017.

Z obrázku je zjavné, že klinický cieľový objem sekundárnej malignity je posunutý kraniálne o 3–3,5 cm, pri ktorom v ožarovacom pláne už dochádza k minimálnemu zaťaženiu miechy pri reožarovaní.



Obr. 3. Grafické zobrazenie TCP a NTCP pri reálnom scenári – rozdielnych CTV v prvej a druhej sérii. NTCP so zahrnutím regenerácie = 0,3 %, pri nezahrnutí = 26 % [4].

brain stem – mozgový kmeň, CTV – klinický cieľový objem, DVH – dávkovo-objemový histogram, larynx – hrtan, LKB – Lyman-Kutcher-Burmanov model, NTCP – pravdepodobnosť komplikácií normálnych tkanív, spinal cord – miecha, TCP – pravdepodobnosť kontroly nádoru



Obr. 4. Výstup z SW BioGray pre hypotetický scenár totožných CTV v prvej a druhej sérii. NTCP (miecha) pri zahrnutí regenerácie = 33 %, pri nezahrnutí 100 %.

brain stem – mozgový kmeň, CTV – klinický cieľový objem, Cum EQD<sub>2</sub> – kumulatívna ekvivalentná biologická dávka, DVH – dávko-ob-  
jemový histogram, larynx – hrtan, LKB – Lyman-Kutcher-Burmanov model, NTCP – pravdepodobnosť komplikácií normálnych tkanív, spi-  
nal cord – miecha, TCP – pravdepodobnosť kontroly nádoru, TD – celková dávka

komplexne riešiť len pomocou vhodného softwaru zahrnujúceho reálne údaje z DVH plánovacích systémov (TPS), výpočtov EQD<sub>2</sub> a reálnej pauzy medzi sériami.

S využitím extirpovaných dát z retrospektívnych štúdií zhrnutých v tab. 2 a 3 o akceptovateľných kumulatívnych EQD<sub>2</sub> sme sa pokúsili vytvoriť analytický model, ktorý by umožnil výpočet zvyškovej tolerančnej dávky a simulovať predikciu NTCP v konkrétnych klinických prípadoch.

#### Metodika výpočtu reziduálnej tolerančnej dávky

Obnova u OaR s neskorou odpoveďou začína po 7–8 týždňoch od začiatku rádioterapie a končí prevažne po 2 rokoch. Tento proces regenerácie tkaniva však nie je lineárny. Autori prí-

spevku preto navrhli analytický model, ktorý nahradzuje lineárny priebeh regenerácie tkanív sigmoidálnou krivkou vyjadrenou Poissonovou funkciou v tvare (4):

$$F(x) = \sum_{i=1}^x \frac{\exp(-\lambda) \lambda^i}{i!}$$

$x$  = počet dní pauzy medzi iniciálnou sériou a sériou reožarovania;  $\lambda = d$  (inf) = 10,2 Gy = dávka v inflexnom bode sigmoidálnej krivky  $v$  (Gy).

Fitovaním konštanty  $\lambda$  modelu REG(-pauza) =  $F(x)$  pre miechu sme z retrospektívnych dát [10,11] stanovili hodnotu  $\lambda = 10,2$  Gy pri pauze 230 dní. Model takto umožňuje odhad zvyškovej tolerančnej dávky pre ľubovoľný časový interval medzi iniciálnou sériou a reožarovaním.

Rovnakým postupom ako bolo popísané pre miechu, boli vyfitované parametre Poissonovej funkcie  $F(x)$  pre zvyškové tolerančné dávky ostatných OaR uvedených v tab. 2 a 3. Tieto dáta budú postupne spresňované z nových klinických dát retrospektívnych štúdií. Algoritmus výpočtu pomocou modelu REG<sub>pause</sub> je implementovaný do programu BioGray [4] a v interaktívnom dialógu (zmenou počtu frakcií resp.  $d$ /frakciu, pauza) možno simulovať rôzne scenáre pre optimálny plán reožarovania.

#### Výsledky

Použitie navrhnutého modelu REG<sub>pause</sub> pre stanovenie zvyškovej tolerancie pri reožarovaní je demonštrované na príklade reožarovania pacienta s karcinó-

mom laryngis. Pacient absolvoval primárnu liečbu s TD = 70 Gy v 35F/2Gy. Po 23 mesiacov došlo k indikácii sekundárnej malignity s lokalizáciou CTV posunutého kraniálne o 3–3,5 cm. Plán reožarovania spočíval v RT technikou IMRT s kuratívnym zámerom TD = 70 Gy v 35F/2 Gy.

Na obr. 2 sú ukázané izodózové plány s CTV aplikované v 1. sérii v r. 2015 a v 2. sérii. 2017. Z obrázku je zrejmé, že CTV sekundárnej malignity je posunuté kraniálne o 3–3,5 cm, pri ktorom v ožarovacom pláne už dochádza k minimálnemu zaťaženiu miechy pri reožarovaní. Na obr. 3 je výstup z SW BioGray pre reálny scenár 1. a 2. série s odlišnou polohou CTV v 2. sérii. Na obr. 4 je výstup pre hypotetický scenár – s rovnakou polohou CTV v oboch sériách.

Na oboch obrázkoch č. 3 a 4 – výstupoch z programu BioGray sú súčasne zobrazené i krivky NTCP odpovedajúce hypotetickej situácii, pri ktorej by miecha nedisponovala žiadnou regeneračnou kapacitou. V reálnom scenári – rozdielnych CTV by NTCP so zahrnutím regenerácie bolo = 0,3 %, bez zahrnutia regenerácie = 26 %, Pri totožných CTV by NTCP so zahrnutím regenerácie bolo = 33 % a bez zahrnutia regenerácie = 100 %. Tieto výsledky demonštrujú kľúčový význam potreby získania detailných podkladov o polohách CTV v 1. a 2. sérii a ich dopadu na možné prekročenie tolerancie OaR.

V prvom – reálnom prípade (rozdielnej polohy CTV) miecha v 2. sérii bola ožiarená nízkou dávkou (9 Gy), čo umožnilo aplikovať reožarovanie s kuratívnym zámerom.

V druhom – hypotetickom – scenári pri rovnakých CTV by požadovaný oža-

rovací plán viedol k neakceptovateľnej vysokej dávke na miechu, čo by spôsobilo fatálne prekročenie tolerancie miechy EQD2 = 66 Gy a NTCP = 33,0 %.

### Diskusia

Súčasná databáza poznatkov o reožarovaní je stále nedostatočná. Chýbajú práce s detailnejším popisom manažmentu reožarovania so zahrnutím dostupných rádiobiologických poznatkov. Medzinárodné odporúčania nezahŕňujú poznatkovú databázu z pozorovaných výstupov akceptovaných kumulatívnych BED. Príspevok je pokusom kvantitatívne posúdiť zložité vzťahy v procese reožarovania s využitím dávkovo-volumovej štatistiky, využitia matematických modelov pre popis procesu regenerácie OaR a ich implementáciu do výpočtu NTCP. Využitie metodiky rádiobiologického modelovania by mohlo viesť k posunu od paradigma verbalizmu v manažmente reožarovania ku kvantitatívnemu hodnoteniu týchto procesov a poznatkov z translačného výskumu prepojeného so súčasnými technologickými možnosťami aplikácie reožarovania technikami IMRT, VMAT, SRS a FSRT.

### Záver

Kvantifikácia reziduálnych tolerančných dávok na OaR z retrospektívnych štúdií a implementácia navrhnutého modelu REGpauza, popisujúceho časovú závislosť regenerácie OaR po iniciálnej rádioterapii a využívajúceho dávkovo-volumovú dokumentáciu z TPS, otvára možnosti podrobnej rádiobiologickej analýzy a simulácie rôznych scenárov v procese rozhodovania pri reožarovaní. Tento model a postup je v súčasnosti zabudovaný do

opcii programu BioGray a stal sa dostupným pre jeho užívateľov. Zvýrazňuje sa nutnosť ďalšieho cieleného výskumu v manažmente reožarovania s využitím nástrojov, ktoré môže poskytovať – a už v súčasnosti poskytuje – „kráľovná vied“ matematika v rôznych odboroch medicíny, vrátane radiačnej onkológie.

### Literatúra

1. Dale RG, Jones B. Radiobiological modelling in radiation oncology. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1259/9780905749839>.
2. Das S, Patro KC, Mukherji A. Recovery and tolerance of the organs at risk during re-irradiation. [online]. Available from: <http://www.journalofcurrentoncology.org/article.asp?issn=2589-8892;year=2018;volume=1;issue=1;page=23;epage=28;aulast=Das>
3. Krauze AV, Attia A, Braunstein S et al. Expert consensus on reirradiation for recurrent glioma. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 194. doi: 10.1186/s13014-017-0928-3.
4. Matula P. Contribution of simultaneous modelling radiobiological effects in radiation oncology. Habilitation work: Universitatis Trnaviensis 2009.
5. Matula P, Končík J. Key to radiobiological modelling effects in radiation oncology. Lambert Academic Publishing 2018.
6. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1350–1360. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.015.
7. McDonald MW, Lawson J, Garg MK et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation: expert panel on radiation oncology – head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1292–1298. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.014.
8. Kim MS, Kim W, Park IH et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J* 2015; 33(4): 265–275. doi: 10.3857/roj.2015.33.4.265.
9. Nieder C. Second re-irradiation. A delicate balance between safety and efficacy. *Phys Med* 2019; 58: 155–158. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.01.004.
10. Oinam SA, Singh L, Shukla A et al. Dose Volume Histogram analysis and comparison of different radiobiological models using in-house developed software. *J Med Phys* 2011; 36(4): 220–229. doi: 10.4103/0971-6203.89971.
11. Sminia P, Oldenburger F, Slotman BJ et al. Re-irradiation of human spinal cord. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(8): 453–456. doi: 10.1007/s00066-002-0948-1.
12. Stewart FA. Retreatments tolerance of normal tissues. In: Steel G. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd ed. London: ARNOLD Publishers 2006.



# Postavení radioterapie v léčbě karcinomu rekta

## The role of radiation therapy in rectal cancer

Pospíšil P.<sup>1,2</sup>, Šlampa P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie MOÚ Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Operace je v současnosti stále jediným spolehlivě kurativním postupem u nádorů konečníku všech stadií. Časná stadia postihující maximálně submukózu mohou být efektivně a šetrně řešena lokálními chirurgickými postupy, bez nutnosti onkologické léčby. Většina pacientů má ale hlouběji invadující nádory, které vyžadují radikální transabdominální operaci. Velká část těchto nádorů je lokálně pokročilých, které potřebují komplexní řešení spočívající v kombinaci chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Chirurgická a onkologická léčba těchto pacientů se liší v závislosti na stadiu a lokalizaci nádoru v konečníku. Hlavním cílem radioterapie je snížení rizika lokálních recidiv. Navzdory znatelným pokrokům v léčbě těchto pacientů zůstává nevyjasněno několik otázek. Hlavními předmětem diskuzí jsou v současnosti optimální způsob radioterapie, posloupnost léčebných modalit, dále pak chirurgický přístup k pacientům, kteří dosáhnou klinické kompletní odpovědi po neoadjuvantní léčbě. Kromě samotného onkologického výsledku je dnes považována za významný faktor pro hodnocení léčebného úspěchu kvalita života. Radioterapie nemá stejný přínos pro všechny pacienty s pokročilým tumorem rekta, navíc je třeba brát v úvahu její nežádoucí efekty, zejména pozdní. Dle současných doporučení v některých případech, zvláště u tumorů horního rekta, lze tedy radioterapii vynechat. Největším problémem jsou nádory v dolní třetině konečníku. Představují hlavní terapeutickou výzvu, pokud jde o lokální kontrolu a zachování análního svěrače. **Cíl:** Cílem sdělení je shrnout základní poznatky o radioterapii karcinomu rekta, relevantní výsledky z klinických studií a poukázat na některé sporné nebo nevyjasněné otázky.

### Klíčová slova

karcinom rekta – radioterapie – chemoradioterapie – neoperativní – sledování – lokální recidiva

### Summary

**Background:** Currently, surgery is still the only reliable curative procedure at all stages of rectal cancer. Its early stage involving the submucosa may be most effectively managed by local and gentle surgical procedures, without oncology therapy. However, most patients have deeper invading tumors that require radical transabdominal surgery. A large part of these tumors are locally advanced; they need a comprehensive solution consisting of a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy. The surgical and oncology treatment of these patients depends on the stage and location of the rectal tumor. The main goal of radiotherapy is to reduce the risk of local recurrences. Despite evident advances in the treatment, several issues remain unclear. The main subject of discussion is currently the best method of radiotherapy, the sequence of treatment modalities, as well as surgical approach to patients who achieve a clinical complete response after neoadjuvant treatment. The quality of life is considered to be a significant factor in assessing the therapeutic success in addition to the oncological outcome. Radiotherapy does not have the same benefit for all patients with advanced rectal cancer; in addition, it is necessary to take account of its adverse effects, especially late ones. According to current recommendations, radiotherapy may be omitted in some cases, particularly in upper rectal tumors. The tumors in the lower third of the rectum are a difficult issue. This is the main therapeutic challenge in terms of local control and preservation of the anal sphincter. **Purpose:** The aim of this paper is to summarize the basic knowledge about radiotherapy of rectal cancer and relevant results of clinical trials and to highlight some controversial or unresolved issues.

### Key words

rectal cancer – radiotherapy – chemoradiotherapy – non-surgical – watch and wait – local recurrence

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – RVO (MOÚ, 00209805).

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. Petr Pospíšil, Ph.D.  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: ppospisil@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 2. 2020

Přijato/Accepted: 15. 4. 2020

doi: 10.14735/amko2020S38



## Úvod

Karcinom rekta stejně jako ostatní nádory tlustého střeva patří ve vyspělých státech k nejčastějším onkologickým diagnózám. Ve výskytu karcinomu rekta, podobně jako karcinomu tračnicku, zaujímá ČR v mezinárodním srovnání nelichotivé přední místo. Ročně je u nás diagnostikováno téměř 2 200 nových případů karcinomu konečnicku, více než polovina z nich na toto onemocnění umírá. K základním léčebným metodám stále patří chirurgický výkon, radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT). Možnosti jednotlivých léčebných modalit stejně jako diagnostických metod zaznamenaly v posledních letech významné zlepšení. Pokrok přináší šetrnější a přitom dostatečně radikální operační výkony, modernější radioterapeutické techniky a komfortnější CHT. Snahou je nalézt optimální léčebné postupy ve vztahu k rozsahu postižení, lokalizaci tumoru a některým známým rizikovým faktorům. Ideální kombinace, sekvence a v neposlední řadě též načasování budou jistě nadále předmětem dalších diskuzí. Radioterapie je dnes nedílnou součástí léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta. Předoperační, pooperační, krátký i dlouhý kurz přináší významné snížení rizika lokální recidivy. Avšak nebylo prokázáno jednoznačné zlepšení v parametru přežití. Poté co se stala standardem operace založená na totální mezorektální excizi (TME), kleslo významně i riziko lokálních recidiv. Změnil se tak poměr mezi přínosem a riziky radiační léčby, prospěch RT se tedy už nejeví tak jednoznačný. Zejména u méně pokročilých klinických stadií II je riziko lokálních recidiv relativně nízké. Vedlejší efekty RT nejsou zanedbatelné. Především pozdní následky, jež mohou být i trvalého charakteru, rozhodně nelze opomíjet. Pokud se u karcinomu rekta objeví lokální recidiva, bývá její řešení obvykle velmi obtížné. Pánevní recidivy jsou často inoperabilní, projevující se výraznou morbiditou a zhoršenou kvalitou života. Léčebný postup, jenž kombinuje jednotlivé léčebné modalitty, je tedy efektivnější a má lepší léčebné výsledky. Rizikem je ovšem možnost kumulace vedlejších efektů s negativním dopadem na kvalitu života. Cílem sdělení je shr-

nout základní poznatky o RT karcinomu rekta a poukázat na některé nevyjasněné otázky.

## Neoadjuvantní a adjuvantní léčba karcinomu rekta

Cílem neoadjuvantní i adjuvantní léčby karcinomu rekta je maximálně omezit riziko reziduální choroby, a tím snížit četnost lokálních recidiv, případně i vzdálené diseminace. Lokální recidivy jsou často obtížně léčitelné a výrazně zhoršují kvalitu života nemocných. Přestože v současnosti existuje účinná léčba metastatického onemocnění, jedná se stále o inkurabilní stav. Obecně se neoadjuvantní terapií rozumí léčba aplikovaná před kurativní metodou a adjuvantní terapie léčba aplikovaná po ní. V případě nádorů konečnicku se termín neoadjuvantní rovná předoperační léčbě a pooperační léčbě. Význam radiační léčby u karcinomu konečnicku je znám již dlouho. Několik metaanalýz prokázalo významné zlepšení lokální kontroly po aplikaci adjuvantního nebo neoadjuvantního ozáření [1]. Přidání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů do kombinace s ozářením má primárně zvýšit účinek záření, tedy radiosenzitizaci. Podání adjuvantní CHT má za cíl eliminovat mikrometastázy. Neoadjuvantní RT či chemoradioterapie (CHTRT) následovaná radikálním chirurgickým výkonem je dnes běžným postup u většiny nádorů dolní a střední třetiny konečnicku klinického stadia T3 a/nebo N1. Neoadjuvantní léčba se stala standardem na základě výsledků studie CAO/ARO/AIO-94, kdy bylo zjištěno, že předoperačně podaná léčba má signifikantně lepší výsledky, co se týče lokální kontroly (redukce rizika lokální recidivy), než léčba pooperační. Závěr vedl ke změně tehdejší praxe [2]. V současnosti jsou akceptovatelné dva způsoby předoperačního ozáření. Jednak je to dlouhý, 5–6 týdnů trvající režim využívající konvenční frakcionace a kombinovaný s CHT, nebo akcelerovaný týdenní režim 5 × 5 Gy. Primárním cílem obou postupů je snížení rizika lokální recidivy. Neoadjuvantní terapií lze také dosáhnout zmenšení nádoru, docílit kompletní patologické odpovědi a umožnit orgán a svěrač zachovný chirurgický výkon. Na

základě výsledků randomizovaných studií se obě metody ozáření ukázaly jako podobně efektivní, co se týče redukce rizika lokální recidivy (LR). Obě se dostaly mezi doporučené možnosti léčby pokročilého nádoru konečnicku. Obě strategie byly testovány paralelně, tedy nezávisle na sobě již v průběhu 80. a 90. let. Přestože jsou v určitých ohledech obě možnosti srovnatelné, jsou v užívání obou postupů výrazné geografické rozdíly. V USA a ve střední a jižní Evropě je preferovaný způsob CHTRT. Skandinávské státy a země severozápadní Evropy se spíše kloní ke krátkému kurzu RT. Nedávné randomizované klinické studie srovnávající CHTRT a zkrácený režim RT neprokázaly jednoznačnou výhodu žádného ze zkoumaných postupů.

## Indikace k neoadjuvantní radioterapii

Pro indikaci neoadjuvantní terapie je zásadní znalost lokalizace tumoru. V praxi je důležité dělení na tumory horního rekta a rektosigmoidálního přechodu a na tumory dolního a středního rekta, které jsou uloženy extraperitoneálně, tedy v malé pánvi. Postup při léčbě nádorů od horního rekta výše je totožný s léčbou nádorů tračnicku, a to včetně adjuvantní terapie. V klinické praxi se někdy používá zjednodušování na horní a dolní rektum podle lokalizace nad a pod peritoneální výchlípkou. Vztah k peritoneální výchlípkou jako jediná informace se ale nezdá být optimálním kritériem pro určení způsobu léčby [3]. V klíčových studiích s neoadjuvantní terapií byla jako vstupní kritérium definována vzdálenost nádoru od análního okraje. V rámci jednotlivých studií byl horní limit různý, pohyboval se ale většinou od 15 do 16 cm. Důležitá je však informace, že valná většina tumorů byla lokalizována < 10 cm od análního okraje [4,5]. Definitivní rozhodnutí o vhodnosti neoadjuvantní léčby závisí vždy na posouzení multidisciplinárním týmem, jehož nedílnou součástí jsou také radiolog a chirurg. Co se týká stadií určených k neoadjuvanci, je nutno zmínit výraznou heterogenitu pacientů s klinickým stadiem II. U stadia IIB a IIC (tumory cT4) je indikace jasná. V rámci stadia IIA (cT3N0) je možno vymezit „časný T3“ a „pozdní T3“ nádor [6,7]. V závislosti na hloubce infiltrace přesahu-

jící muscularis propria, měřené v milimetrech na magnetické rezonanci (MR) v axiální rovině, lze stadium cT3 rozdělit na cT3a–d, přičemž cT3a je < 1 mm, cT3b je 1–5 mm, cT3c je 5–15 mm a cT3d je > 15 mm [6]. Pokud jde o MR vyšetření, panuje poměrně značná nejednotnost ve způsobech jeho hodnocení a popisování. Subklasifikace T3 stadií anebo vzdálenost infiltrace mezorektálního tuku nebývá vždy uváděna, i když by to mělo být věcí samozřejmou. Zajímavé je, že i když se hloubka infiltrace mezorektálního tuku ukázala jako prognostický faktor se vztahem k lokální recidivě [6,7], současná TNM klasifikace (AJCC, 8. vydání) toto dělení T3 nezahrnuje [8]. MR vyšetření hraje důležitou úlohu při určování T stadia, ačkoli přesné rozlišení mezi T2 a časným T3 stadiem je na MR obtížné a mnohdy prakticky nemožné. Toto rozlišení však naštěstí není klinicky významné, v tomto případě nehraje roli při určování léčebné strategie. U T3 nádorů je ale důležitá informace o hloubce infiltrace mezorektálního tuku odečtené na MR [9]. V konečném důsledku se dá říci, že MR staging hraje klíčovou roli, jelikož přímo ovlivňuje léčebnou strategii. Při návrhu primární operace nebo neoadjuvantní terapie mohou mít vliv jednotlivé milimetry.

Doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) uvádějí, že „časná T3 stadia“ (cT3a) jsou indikací pro primární operační výkon bez neoadjuvantní terapie [10]. Konsenzuální doporučení Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) ze St. Gallen z roku 2016 také uvádějí primární resekční výkon jako možnost první volby u časných nízké rizikových karcinomů konečníku. Americká doporučení Národní onkologické sítě (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) však nerozlišují mezi jednotlivými nádory stadia T3 a doporučují neoadjuvantní léčbu u všech stadií T3.

V případě karcinomu rekta klinického stadia I (cT1–2, N0, M0) se všechna doporučení shodují, že preferovaným postupem je samotná operace bez neoadjuvantní léčby. Pokud však následně neočekávaně histopatologický nález vede ke zvýšení stadia (pT3 nebo N1–2) nebo najdou-li se rizikové faktory (pozitivní resekční linie nebo lymfovaskulární

invaze), měla by být individuálně zvažována adjuvantní terapie.

Americká společnost radiační onkologie (ASTRO) vydala svá stanoviska pro klinickou praxi, kde navrhuje vhodné postupy radiační léčby u nádorů rekta stadia II a III, a to včetně případů, kde není z medicínských důvodů možná radikální operace nebo ji pacient odmítá [11]. Za těchto okolností lze jako potenciálně kurativní metodu použít definitivní RT nebo CHTRT. Tento postup lze v některých případech akceptovat i u klinického stadia I. Ačkoli menší studie přinesly slibné výsledky, tento přístup je nutno považovat stále za experimentální, jelikož pro ně neexistuje opora v podobě dat z randomizovaných klinických studií.

#### Krátký kurz neoadjuvantní radioterapie

Krátký režim RT (obvykle 25 Gy v pěti frakcích během 5 dní) byl předmětem zkoumání v mnoha klinických hodnoceních. Několik randomizovaných studií srovnávalo krátký způsob RT s dlouhým režimem, resp. s CHTRT. Cílem jiných randomizovaných studií bylo srovnávání postupu s předoperační RT oproti primárnímu chirurgickému řešení a případné adjuvantní terapie dle rizika. Za účelem zhodnocení přínosu krátkého kurzu RT bylo také zpracováno již několik systematických review a metaanalýz [12,13]. Výsledkem je, že při aplikaci krátké RT se snížila četnost LR ve srovnání s okamžitým chirurgickým výkonem, přestože u nich byla aplikována adjuvantní léčba. Bylo zjištěno hraniční zlepšení celkového přežití při aplikaci RT ve srovnání se samotným chirurgickým zákrokem. Při srovnávání krátkého režimu s CHTRT nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly v parametrech celkového přežití (OS), přežití bez progresu (DFS), četnostech LR, svěrač záchovných operací, R0 resekci ani v pozdní toxicitě.

Swedish Rectal Cancer Trial je první velká randomizovaná studie srovnávající krátký režim (5 × 5 Gy) s následnou časovou operací oproti samotné operaci celkem na 1 168 pacientech [14]. Rameno s RT mělo signifikantně lepší lokální kontrolu (89 vs. 73 %;  $p < 0,001$ ), pětiletý OS byl 58 vs. 48 %;  $p = 0,004$ . Nutno pozna-

menat, že během prvních šesti měsíců po operaci byla v intervenčním ramenu zaznamenána zvýšená četnost komplikací, a to zejména gastrointestinálních. Nábor do studie probíhal v letech 1987–1990, tedy před zavedením metody totální mezorektální excize (TME). Vzhledem ke skutečnosti, že tehdejší operační řešení neodpovídalo dnešním standardům, je třeba se na závěry dívat s rezervou. Nizozemská TME studie porovnávala předoperační krátký kurz RT s následnou TME oproti samotné TME celkem na 1 861 pacientech [15]. Rameno s RT mělo nižší četnost LR v pěti letech než rameno se samotnou operací (5,6 vs. 10,9 %), nebyl však zjištěn žádný rozdíl v OS. Na základě výsledků dlouhodobějšího sledování bylo dokonce v subanalýze zjištěno lepší přežití pacientů s klinickým stadiem III. Desetileté OS bylo ve skupině s RT 50 vs. 40 % bez RT ( $p = 0,032$ ) [16]. Nicméně, u pacientů s RT byla po abdominoperineální resekci (APR) zaznamenána vyšší četnost komplikací s hojením rány (29 vs. 18 %), byl zaznamenán vyšší výskyt pozdní toxicity, jako je inkontinence stolice, střevní diskomfort a sexuální dysfunkce, nebyl ale zaznamenán jednoznačný negativní dopad RT na kvalitu života (Health-Related Quality of Life – HRQOL). Ve studii MRC CR07 a NCIC-CTG CO16 byla srovnávána krátká předoperační RT s pooperační CHTRT, jež byla aplikována selektivně u pacientů s rizikovým faktorem v histopatologickém nálezu, celkem bylo zařazeno 1 350 pacientů [17]. Neoadjuvantní RT byla úspěšnější ve srovnání s adjuvantní léčbou, co se týče snížení rizika LR (HR 0,39; 0,27–0,58;  $p < 0,0001$ ), rozdíl v četnosti LR po 3 letech stále činil 6,2 %. V neoadjuvantním ramenu byl též lepší 3letý DFS (HR 0,76;  $p = 0,013$ ), OS bez rozdílu. Nevýhodou neoadjuvantní RT byl vyšší výskyt inkontinence stolice a sexuálních dysfunkcí u mužů. I když byla do všech třech výše uvedených studií zařazována též I. klinická stadia onemocnění, která jsou stran prognózy méně riziková a dle současných standardů mají být řešena pouze samotnou operací, byl sledován pozitivní vliv na lokální kontrolu.

Dvě randomizované studie fáze III porovnávaly krátký kurz RT (5 × 5 Gy) s konvenční CHTRT (50,4 Gy ve 28 frakcích).

První z nich byla polská studie z roku 2006 s celkem 312 pacienty s níže uloženými tumory v dosahu digitálního vyšetření, stadia cT3–4, bez infiltrace análního svěrače [18]. Primárním cílem studie bylo zjistit, zda je CHTRT výhodnější s ohledem na zachování funkce svěrače oproti krátké RT. Přes vyšší procento patologických kompletních odpovědí (pCR) v ramenu s CHTRT (16 vs. 1 %) nebyly zjištěny rozdíly, co se týče stanoveného primárního cíle, ani parametrů LR, ani DFS. Míra pooperačních komplikací a pozdní toxicita byly též bez rozdílů. Studie měly z dnešního pohledu některé nedostatky. K určení stadia postačoval pouze transrektální ultrazvuk a CT, což se při dnešním standardu nepodkročitelnosti MR stagingu jeví jako insuficientní. Použité bolusové podání fluoropyrimidinové CHT se z dnešního pohledu také zdá jako suboptimální. Navíc adjuvantní CHT byla v těchto studiích podávána volitelně, nebyla pro ni jasně stanovena pravidla. Australská a novozélandská studie TROG 01.04 [19] (326 pacientů) měla jako primární cíl nalezení rozdílu v lokální kontrole. Byť byla opět nalezena větší míra pCR v ramenu s CHTRT oproti krátké RT (15 vs. 1 %), rozdíl v míře LR po 3 letech nebyl signifikantní (4,4 vs. 7,5 %;  $p = 0,24$ ), stejná byla míra vzdálených recidiv, DFS, OS, toxicita i parametry HRQOL. Za zmínku však stojí výsledek subanalýzy vztahující se na podskupinu pacientů s distálními nádory (< 5 cm od análního okraje), kde byl zaznamenán trend nižšího výskytu LR v ramenu s CHTRT, nevýhodou však byla signifikantně vyšší akutní toxicita [20]. Za povšimnutí stojí také menší litevská studie (83 pacientů) z roku 2012, kde se též porovnávala CHTRT a krátká RT. Závěry byly podobné jako v předchozích dvou studiích. Zaznamenána byla vyšší četnost pCR po CHTRT, ale žádné rozdíly v míře R0 resekce [21]. Polská randomizovaná studie fáze III z roku 2016 zkoumala vliv přidání oxaliplatinu do kombinace s RT u celkem 515 pacientů s pokročilými nádory rekta (cT4 nebo fixovaný cT3) [22]. Porovnávala byla krátká RT (5 × 5 Gy) následovaná chemoterapií FOLFOX4 oproti CHTRT, kdy v konkomitanci byla kromě 5FU podávána též týdenní oxaliplatin. V obou ramenech

byly rovnocenné četnosti R0 resekce, nebyl rozdíl v pCR a DFS. Rameno s krátkou RT mělo signifikantně lepší tříleté OS (73 vs. 65 %;  $p = 0,046$ ) a nižší míru akutní toxicity, pooperační komplikace a pozdní toxicita byly stejné. Studie byla kritizována za použití nesouměrných režimů CHT, což komplikuje interpretaci jejích výsledků.

Oba způsoby ozáření se tedy jeví podobně efektivní u nádorů konečníku stadia cT3. Zdá se ale, že každý ze zmíněných postupů má své relativní výhody. Na základě výše uvedených studií však nelze posoudit výhody jednoho či druhého přístupu u časných ani pokročilejších nádorů cT3. Důvodem jsou insuficientní informace. Především chybí údaje, které nám dnes poskytuje MR, v naprosté většině nebyly známy informace o cirkumferenčních resekčních okrajích.

Celkově je tedy možno říct, že z pohledu parametrů přežití (OS, DFS) jsou obě metody ozáření prakticky rovnocenné. Přestože dosud nejsou k dispozici žádné přesvědčivé důkazy o výhodách CHTRT oproti krátké RT, praxe je taková, že CHTRT bývá v některých případech preferována. Důvodem jsou obavy stran dosažení R0 resekce a zvýšeného rizika lokální recidivy se všemi negativními dopady na morbiditu a kvalitu života. CHTRT se dává přednost u pacientů s lokálně výrazně pokročilým onemocněním cT3, u cT4 nebo tam, kde je infiltrována mezorektální fascie (MRF+) a je ohrožena negativita cirkumferenčního resekčního okraje. V klinické praxi také existují výrazné regionální i mezinárodní odlišnosti v používání obou způsobů RT. V mezinárodních doporučeních lze sledovat mírně odlišné postoje. Americká doporučení NCCN uvádějí obě možnosti, ale preferují spíše použití CHTRT. Doporučení ESMO rovněž uvádí oba způsoby ozáření, jejich konkrétní použití vztahující se k rozsahu, lokalizaci a některým morfologickým rizikovým faktorům. Konsenzuálních doporučení EORTC ze St. Gallen uvádí CHTRT jako léčbu volby ve většině situací u stadia II a III, s výjimkou časného nádoru T3N0 bez postižení mezorektální fascie.

Při volbě způsobu RT je třeba brát v úvahu i atributy ze strany pacienta

jako věk a komorbidita a s tím související sníženou funkční rezervu organismu, která je spojena s vyšší toxicitou RT i CHT. Léčebné postupy u těchto pacientů pak musí s těmito specifiky počítat. Krátký kurz RT je pak v praxi preferovanou metodou u pacientů v horším celkovém stavu, tam, kde z medicínských důvodů je podání CHTRT rizikové, nebo v případě kontraindikace k podání CHT. Určení vhodné léčebné strategie a volba RT režimu pro každého pacienta by ideálně měla být konsenzuálním rozhodnutím multidisciplinárního týmu.

### Chemoradioterapie

Dlouhý kurz RT je dnes standardně kombinován s aplikací CHT. Na základě metaanalýzy, v níž bylo zahrnuto šest významných randomizovaných klinických studií, bylo zjištěno, že u pokročilých nádorů rekta s pozitivními lymfatickými uzlinami (III. klinické stadium) je CHTRT efektivnější zejména stran lokální kontroly a DFS než samotná RT [23]. Avšak nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnostech svěrač zachovného postupu ani rozdíl v OS. Další metaanalýza, kde byly hodnoceny nádory rekta stadia II a III, dospěla k podobným závěrům. CHTRT je tedy přisuzována nižší míra LR, větší četnost pCR, nebyly ale nalezeny rozdíly ve svěrač šetřících operacích ani v OS [24]. K dispozici jsou výsledky několika recentních randomizovaných studií, kde bylo porovnáváno podání neoadjuvantní léčby oproti adjuvantní nebo proti samotné operaci bez adjuvance.

Velká německá studie CAO/ARO/AIO-94 srovnávala CHTRT předoperační oproti pooperační. Jednalo se o velkou studii, do které bylo zařazeno 823 pacientů s tumory T3–T4 nebo s pozitivními lymfatickými uzlinami [2]. U předoperační léčby byla zaznamenána výrazně nižší četnost LR ve srovnání s pooperační léčbou: po 5 letech 5 vs. 9,7 % a po 10 letech 7,1 vs. 10,1 % (hazard ratio (HR) 0,6 %;  $p = 0,048$ ), dle intention-to-treat (ITT) analýzy. Přínos předoperační léčby oproti pooperační léčbě byl ještě výraznější, pokud byly hodnoceny výsledky na základě skutečně absolvované léčby (6,8 vs. 10,5 %; HR 0,54;  $p = 0,02$ ), tedy dle per-protocol (PP) analýzy. Co se týká DFS a OS, ani při desetiletém sledo-



vání nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly. Stejně tak mezi oběma skupinami nebyl rozdíl mezi výskytem vzdálených metastáz. Četnost pooperačních komplikací byla mezi skupinami podobná (36 vs. 34 %;  $p = 0,68$ ), nebyly zjištěny žádné rozdíly v hojení ran, pooperačním krvácení, anastomotickém leaku či výskytu ileózního stavu. Nebyl nalezen rozdíl v perioperační mortalitě. Ve skupině s předoperační CHTRT byla ale zjištěna celkově výrazně nižší toxicita. Celkově 27 vs. 40 % ( $p = 0,001$ ) u akutní toxicity stupně 3–4 a 14 vs. 24 % ( $p = 0,01$ ) u chronické toxicity. Ve studii National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03 (NSABP R-03) byla rovněž porovnávána předoperační CHTRT vůči pooperační. Nábor do studie byl výrazně nižší, než se očekávalo, zařazeno bylo pouze 267 z plánovaných 900 pacientů se stadiem II a III [25]. Přestože udávané incidence pětileté LR byly v obou ramenech podobné (23,9 vs. 27,5 %), pětiletý DFS byl lepší ve skupině s předoperační CHTRT (64,7 vs. 53,4 %;  $p = 0,011$ ). Byla též zaznamenána tendence k lepšímu pětiletému OS u předoperační léčby (74,5 vs. 65,6 %;  $p = 0,655$ ). Nebyl nalezen rozdíl v pooperačních komplikacích ani toxicitě. Studie z jednoho velkého korejského pracoviště s resekabilními tumory stadia II a III randomizovala 240 pacientů do ramene s předoperační nebo pooperační CHTRT [26]. Tříleté a pětileté DFS mezi oběma rameny bylo podobné, OS a kumulativní incidence LR byly též bez rozdílů. Za zmínku stojí, že u pacientů s nízkou uloženými nádory (< 5 cm od análního okraje) byla v rameni s neoadjuvantní léčbou signifikantně vyšší četnost svěrač zachovných operací (68 vs. 42 %;  $p = 0,008$ ). Míra komplikací, akutních i pozdních vedlejších efektů byly v obou ramenech podobné. Relativně nedávná, rovněž monocentrická studie čínských autorů (184 pacientů) s operabilními tumory dolního a středního rekta randomizovala mezi samostatnou operací ve smyslu TME nebo neoadjuvantní CHTRT, při které byl použit chemoterapeutický režim XELOX [27]. V obou případech pak ještě následovala adjuvantní CHT. Mezi rameny nebyl zjištěn rozdíl v žádném z parametrů přežití (DFS,

OS) ani rozdíl v LR. Překvapující bylo, že nebyl zaznamenán žádný rozdíl ve svěrač šetřících operacích. V tomto ohledu se tedy nepotvrdil očekávaný přínos CHTRT, který měl být navíc potencionován režimem XELOX.

Radioterapie aplikovaná konkomitantně s CHT fluoropyrimidinovým derivátem může tedy vést k lepší lokální kontrole, nebylo však prokázáno, že by se tato výhoda promítla do zlepšení parametru přežití. Další zvýšení efektu neoadjuvantní léčby se očekávalo od přidání oxaliplatinu. Studie ACCORD 12/0405-ProDIGE 2, STAR-0 ani novější studie R-04 neprokázaly žádný benefit přidání oxaliplatinu do konkomitance s RT. Je pravda, že ve studii CAO/ARO/AIO-04 bylo v rameni s oxaliplatinou více pCR (17 vs. 13 %;  $p = 0,038$ ) a lepší tříleté DFS (75,9 vs. 71,2 %;  $p = 0,03$ ), současně byla sledována výraznější akutní toxicita [28]. Studie NSABP R-04 měla přinést odpověď na otázku, zda by mohl kapecitabin nahradit kontinuální infuzi s 5-fluorouracilem v neoadjuvantním režimu u II. a III. stadia karcinomu konečníku a zda by přidání oxaliplatinu mohlo dále navýšit léčebný efekt [29]. Výsledky této studie a mnoha dalších demonstrovaly, že použití kapecitabinu v konkomitanci s RT je srovnatelné s kontinuální infuzí 5-fluorouracilu [30]. Přidání oxaliplatinu do kombinace ale nevedlo k dalšímu zlepšení výsledků, podstatně však navýšilo toxicitu léčby. Tyto závěry byly následně potvrzeny ještě dalšími randomizovanými studiemi. S ohledem na výsledky všech studií, kdy nebyl prokázán jasný dlouhodobý onkologický benefit, oxaliplatinu nelze doporučovat do režimu s CHTRT.

Na výsledky výše uvedených studií je nutné opět nahlížet kriticky. Mimo největší multicentrické německé studie síla statistických testů nebyla na úrovních, které se očekávaly. Nábor do studií byly vesměs výrazně pod očekáváním. Další významná kritika uváděných studií je možnost systematických chyb. Jde o rizika bias při hodnocení výsledků, jelikož nikde nebylo prováděno zaslepení vůči typu intervence. Také nebyla jasně a jednoznačně specifikována v protokolech studií pravidla pro vyhodnocování výsledků.

Z výsledků studií je možno vyvodit, že absolutní rozdíly mezi neoadjuvantní a adjuvantní CHTRT, co se týče lokálních recidiv, jsou poměrně malé (3 % při desetiletém sledování ve studii CAO/ARO/AIO-94). Avšak s ohledem na významnou morbiditu spojenou se vznikem lokální recidivy je jakékoli zlepšení významné, zvláště pokud je přijatelný profil toxicity. Dostupné důkazy naznačují, že toxicita je u neoadjuvantní CHTRT nižší než v případě stejné léčby aplikované adjuvantně (tab. 1).

### Postupy s vynecháním radikální operace

Je známo, že u části pacientů s lokálně pokročilým tumorem rekta dochází po neoadjuvantní léčbě k velmi výraznému zmenšení nádoru. Dle literárních údajů může být po CHTRT u 15–27 % pacientů dosaženo kompletní patologické odpovědi (pCR) [31]. Nabízí se tedy otázka, jak u těchto pacientů postupovat. Zda by měla následovat radikální operace nebo zda může být proveden pouze lokální zákrok na rektu nebo zda takové pacienty pouze sledovat. Je dobře známo, že prognóza pacientů, kteří dosáhli pCR, je signifikantně lepší ve srovnání s těmi, u kterých bylo dosaženo pouze částečné odpovědi (pětileté DFS u pacientů s nálezem pCR 83,3 vs. 65,5 % u pacientů bez pCR;  $p < 0,0001$ ) [32]. Chirurgický výkon na rektu, zvláště ve spojení s RT, má nezanedbatelná rizika. Zvýšená morbidita je dána kumulací toxicity operační léčby a RT. Funkční výsledky nemusí být vždy optimální. K nejčastějším patří dysfunkce svěrače, urogenitální dysfunkce, nutnost trvalé kolostomie. To vše pak vede ke snižování celkové kvality života. Z těchto důvodů, jako alternativní postup, bylo navrženo sledování a operace až v případě recidivy. Dle dostupných výsledků se zdá, že tyto postupy nevedou k horším onkologickým výsledkům a přežití. Zatím však chybí důkazy z randomizovaných studií, proto je tento přístup nutno považovat stále za experimentální. V klinické praxi by měl být prováděn jen v rámci striktně definovaných protokolů.

Tento postup „watch and wait“ nelze zaměňovat s neoperativním léčebným postupem u pacientů, kde chirurgický



**Tab. 1. Výsledky klíčových klinických studií provedených u pacientů s karcinomem rekta stadií II a III léčených předoperační (chemo)radioterapií.**

<b>Studie hodnotící účinnost předoperační CHTRT oproti RT samotné</b>					
		<b>pCR (%)</b>	<b>5letý počet lokálních recidiv (%)</b>	<b>5letý DFS (%)</b>	<b>5leté OS (%)</b>
FFCD 9203	předoperační RT	<b>3,6</b>	<b>16,5</b>	55,5	67,9
	předoperační CHTRT	<b>11,4</b>	<b>8,1</b>	59,4	67,4
EORTC 22921	předoperační RT	<b>5,3</b>	<b>8</b>	54,4	64,8
	předoperační CHTRT	<b>13,7</b>	<b>17</b>	56,1	65,8
<b>Studie hodnotící účinnost předoperační CHTRT oproti CHTRT pooperační</b>					
CAO/ARO/	předoperační CHTRT	8	<b>6</b>	68	76
AIO-94	pooperační CHTRT	NA	<b>13</b>	65	74
NSABP R-03	předoperační CHTRT	16,5	10,7	<b>64,7</b>	
	pooperační CHTRT	NA	10,7	<b>53,4</b>	
<b>Studie hodnotící předoperační hypofrakcionovanou RT oproti operaci samotné</b>					
Swedish trial	RT – CHI	NA	11	NA	<b>58</b>
	CHI		27		<b>48</b>
Dutch trial	RT – CHI	NA	5,6	NA	64,2
	CHI		10,9		63,5
MRC CR07	RT – CHI	NA	4,7	NA	70,3
	CHI		11,5		67,9

CHTRT – chemoradioterapie, CHI – chirurgický výkon, DFS – přežití bez nemoci, OS – celkové přežití, NA – nedefinováno/nepublikováno, pCR – patologická kompletní odpověď, RT – radioterapie

Tučně jsou zvýrazněny statisticky významné rozdíly.

zároveň nebyl indikován z medicínských důvodů nebo pro odmítnutí operace. Důležitá se jeví otázka, do jaké míry komplexní klinická odpověď (cCR) koreluje s patologickou kompletní odpovědí (pCR). Hodnocení odpovědi na léčbu se standardně opírá o nálezy při rektoskopii a o zobrazovací metody. Endoskopický ani MR nález cCR nemusí ještě odpovídat pCR. Dle MR bývá poměrně obtížné rozlišení mezi fibrózou a reziduálním nádorem. Posouzení kompletní uzlinové regrese, s ohledem na možnost přetrvávajících mikrometastáz, je ještě méně spolehlivé [34]. Proto je v případě „watch and wait“ postupu zcela zásadní pečlivé sledování v rámci jasně definovaného protokolu se snahou o včasné zachycení případné recidivy. K dispozici jsou údaje z více než deseti srovnávacích retrospektivních i prospektivních observačních

studií a jedné metaanalýzy [34]. Pacienti, u kterých bylo dosaženo po neoadjuvanci cCR, byli zařazeni do orgán zachovného léčebného postupu s vynecháním operace. Nutností bylo pečlivé sledování (watchful waiting).

Dánská prospektivní studie u pacientů s resekabilním karcinomem rekta T2–T3, N0–N1, kteří podstoupili vysokodávkovou CHTRT doplněnou ještě o brachyterapeutický boost, uvádí lokální recidivy u 9 ze 40 pacientů při mediánu sledování 2 roky (riziko LR 26 %) [35]. Parametry přežití nebyly v této studii reportovány. Britská observační studie (OnCoRe) porovnávala kohortu pacientů, kteří po běžné CHTRT dosáhli cCR a následně byli sledováni, oproti pacientům, kteří nedosáhli cCR a podstoupili resekci. Tříletý výskyt LR byl 38 % v rameni se sledováním. Nicméně v parametrech přežití

DFS a OS nebyly nalezeny rozdíly [36]. Menší tchajwanská retrospektivní studie (44 pacientů) zaznamenala v kohortě se sledováním v případě cCR po neoadjuvanci pouze dvě LR za dobu čtyřletého sledování, 5letý OS medián DFS 100 % a 69,78 měsíců [37]. V brazilské srovnávací studii byly porovnávány výsledky neoperativního postupu u pacientů, kteří dosáhli cCR po CHTRT, oproti těm, jimž byla ve stejné době po stejné léčbě zjištěna pCR. Během 4letého sledování nastala ve skupině bez operace recidiva ve 28 %, v operované skupině u 11,5 %, DFS bylo též ve prospěch chirurgické léčby (60,9 vs. 82,8 %;  $p = 0,011$ ), v OS rozdíl nebyl. Největší soubor pacientů léčených neoperativním postupem publikovala Habr-Gama et al. Do studie byli zařazeni pacienti s tumory cT1–4, cN0–1, u kterých došlo ke kompletní klinické

odpovědi (cCR), která trvala nejméně 12 měsíců (27 % pacientů). K relapsu došlo celkově u 13 % pacientů, avšak pouze 5 % mělo LR. Všechny LR byly řešitelné záchrannou (salvage) operací [38].

Přestože žádná ze studií neprokázala nijak výrazný rozdíl ve výskytu LR oproti standardnímu postupu, provedená metaanalýza, jež zahrnovala mimo jiné i výše uvedené studie, významné rozdíly nalezla. Ve skupině „watch and wait“ bylo nalezeno významně vyšší riziko LR ve všech hodnocených letech (1., 2., 3. i 5. rok) ve srovnání se skupinou, kde byla provedena standardní operace. Pětileté relativní riziko bylo 5,69 ( $p = 0,001$ ). Nebyly nalezeny významné rozdíly v DFS ani OS. Aktuálně v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center probíhá prospektivní studie fáze II, která má za cíl zhodnocení bezpečnosti a účinnosti neoperativního postupu spočívajícího v kombinaci CHTRT a CHT na bázi oxaliplatinu (FOLFOX nebo CAPEOX) a v případě dosažení cCR dále jen ve sledování.

Přestože se TME stala chirurgickým standardem, je tato operace zatížena poměrně významnou morbiditou (inkontinence stolice, močové a sexuální dysfunkce, kolostomie) a rizikem komplikací, které v určitých případech mohou výrazně narušovat kvalitu života. Několik menších nerandomizovaných studií a retrospektivních prací ukazuje, že pečlivě selektovaná skupina pacientů může profitovat i z méně agresivních chirurgických zákroků (TEM), aniž by to mělo mít negativní dopad na celkový onkologický výsledek. V menší italské prospektivní randomizované studii na 100 pacientech s tumory dolního rekta cT2N0 (do 6 cm od análního okraje), jež podstoupili po neoadjuvantní CHTRT buď endoluminální chirurgický zákrok, nebo TME, nebyly nalezeny rozdíly v LR, výskytu vzdálených metastáz ani DFS [39]. K podobným výsledkům dospěla i nedávná nerandomizovaná studie fáze II na 79 pacientech, též s distálně uloženými tumory cT2N0 léčenými neoadjuvantní CHTRT a následnou lokální excizí (tříleté DFS 88,2 %).

Výše uvedené postupy s vynecháním radikální operace zatím není možno považovat za standardní a je třeba vyčkat na výsledky randomizovaných studií.

Informace o veškerých orgán šetřících léčebných přístupech jsou shromažďovány v mezinárodní databázi The International Watch & Wait Database (IWWD) for Rectal Cancer. Systematicky jsou tak evidovány onkologické výsledky i vedlejší léčebné efekty těchto metod.

### Načasování operačního řešení po neoadjuvantním ozáření

Chirurgický zákrok po neoadjuvantní RT bývá tradičně plánován přibližně 6–8 týdnů po dokončení ozáření. Tento interval má poskytnout dostatek času na regresi nádorové masy (downstaging), zotavení a ústup poradiační reakce zdravých tkání. Na druhou stranu, příliš dlouhý interval by mohl vést k opětovnému růstu tumoru, vzdálenému metastatickému rozsevu nebo rozvoji poradiační fibrózy, která by mohla výrazně komplikovat operační řešení.

Metaanalýza z roku 2016, která zahrnovala 13 studií (prospektivních nerandomizovaných nebo retrospektivních), zkoumala interval mezi CHTRT a chirurgickým zákrokem z pohledu rozdělení na kratší nebo delší čas než tradiční interval 6–8 týdnů. Závěrem bylo, že čekání delší než 8 týdnů bylo spojeno s výraznější regresi tumoru (RR 1,42;  $p < 0,0001$ ). Nebyly ale nalezeny rozdíly v OS, četnosti resekce R0, svěrače záchovných výkonů ani v počtu komplikací. Limitací metaanalýzy je, že je založena z velké části pouze na retrospektivních datech [40]. Ve studii Lyon R90-01 bylo randomizováno 210 pacientů do ramen s operací 2 týdny nebo 6–8 týdnů od ukončení RT. Ve skupině s delším intervalem byla zaznamenána vyšší míra pCR, ale nebyl pozorován žádný rozdíl v OS. Limitací studie je, že nebyl použit žádný z dnešního pohledu běžných režimů, ale mírná akcelerace [41]. Ve studii GRECCAR-6 bylo 265 pacientů randomizováno k operaci 7 nebo 11 týdnů po skončení CHTRT. Nebyl pozorován žádný rozdíl v četnosti pCR ani svěrače záchovných operací. Rameno s delším intervalem mělo ale trend k vyšší míře pooperačních komplikací, včetně komplikací hojení rány [42]. Studie UK NCT 01037049 randomizovala 237 pacientů s výrazně pokročilými až hraničně resekalibilními nádory k operaci buď 6 týdnů, nebo 12 týdnů po CHTRT. V 12tý-

denním rameni byl častěji zaznamenán downstagingu (58 vs. 43 %;  $p = 0,019$ ) a vyšší míra pCR (20 vs. 9 %;  $p < 0,05$ ). Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v chirurgických komplikacích [43]. Americká retrospektivní studie využívající Národní onkologickou databázi zahrnovala 6 397 pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní terapii s následnou radikální operací. Celkem 6,9 % pacientů dosáhlo pCR, z nich 76,2 % bylo operováno do 60 dní. Chirurgický zákrok > 60 dní od skončení RT byl spojen s vyšší mírou pozitivních resekcí okrajů (6,7 vs. 4,8 %;  $p = 0,009$ ), s nižší četností svěrač záchovných výkonů a s horším celkovým přežitím (HR 1,3;  $p < 0,001$ ) [44]. Polská studie srovnávala okamžitou operaci s odloženou operací (7–10 dní vs. 4–5 týdnů) po krátkém kurzu RT. Nález většího downstagingu při odložené operaci neměl vliv na četnost R0 resekce, četnost LR či dobu OS. Studie Stockholm III dělí pacienty do tří ramen: krátkodobá RT s okamžitým chirurgickým zákrokem, krátkodobá RT s operací za 4–8 týdnů nebo CHTRT se zákrokem po 4–8 týdnech. Celkem očekávaně, dle předběžné analýzy, vedl delší interval (4–8 týdnů) k vyšší míře downstagingu a k vyšší četnosti pCR. Zatím není známo, zda se tyto výhody promítanou do zlepšeného přežití. Podstatné bylo zjištění, že delší interval do operace byl spojen s nižší mírou chirurgických komplikací. Naopak největší míru komplikací měli pacienti operovaní mezi 11. a 17. dnem od zahájení RT [45].

Obecně je mezi CHTRT a operací dávána přednost intervalu nejméně 6 týdnů od skončení RT, a to na základě studie Lyon R90-01 z roku 1999. Interval 6–8 týdnů vede k významně výraznějšímu downstagingu ve srovnání s kratším obdobím. Šestitýdenní interval od ukončení RT do operace byl zvolen také v protokolu studie CAO/ARO/AIO-94.

### Diskuze

Operace je v současnosti stále jediným spolehlivě kurativním postupem u nádorů konečnicku všech stadií. Aktuálním standardem u lokálně pokročilejších nádorů je resekce s kompletním odstraněním mezorekta (TME). Hlavním cílem RT a CHT je snížení rizika lokálních i vzdálených recidiv. Navzdory zřetelným po-

krokům v léčbě lokálně pokročilého karcinomu konečníku však zůstává nevyjasněno několik otázek. Hlavním předmětem diskuzí jsou v současnosti optimální režim RT (krátký kurz vs. CHTRT), posloupnost léčebných modalit a chirurgický přístup k pacientům s klinickou kompletní odpovědí po neoadjuvantní terapii. Kvalita života se dnes stává významným faktorem při hodnocení léčebného úspěchu. Jak ukazují výsledky některých prací, ne všichni pacienti s karcinomem rekta stadia II a III musí profitovat z aplikace RT. U tumorů orálního rekta a u některých tumorů středního rekta je přínos ozáření zřejmě minimální nebo vůbec žádný. Naproti tomu nežádoucí účinky RT, zvláště pozdní jako dysfunkce svěrače či urogenitální dysfunkce, není možno opomíjet. Možná rizika tedy nejsou vždy vyvážena benefitem RT. Optimálním řešením je tedy v těchto případech samotný radikální chirurgický výkon. Z dnešního pohledu lze neoadjuvantní léčbu vynechat v případech, kdy se u tumorů horního, resp. středního rekta očekává kompletní TME a volný cirkumferenční resekční okraj (CRM). Podmínkou je intaktní mezorektální fascie (MRF-). Pro indikaci neoadjuvantní léčby a výběr vhodného způsobu ozáření je zásadní MR vyšetření, které má u pokročilého tumoru rekta největší senzitivitu a specifitu, co se týče stanovení T a N stadia. Současně dokáže přesně ukázat vztah ke struktuře pánve, MRF, svěračům a levatorům. Na druhou stranu, problémy při indikaci RT mohou plynout z nepřesného klinického stagingu. U více než 20 % pacientů s klinickým předoperačním stadiem cT3N0 podle transrektální ultrasonografie nebo MR byly nakonec, i přes provedenou neoadjuvantní léčbu, nalezeny pozitivní lymfatické uzliny. Riziko možného podhodnocení stadia může být jeden z důvodů, proč některá guidelines (např. NCCN) nadále preferují neoadjuvantní léčbu u prakticky všech lokálně pokročilých tumoru rekta, bez ohledu na konkrétní stadium a lokalizaci. O vynechání pooperační RT u lokálně pokročilých tumorů s postižením uzlin nebo bez postižení uzlin je možné uvažovat v případě dobré kvality TME a jasně negativních resekčních okrajích (CRM > 2 mm)

a při nepřítomnosti některého z rizikových faktorů (např. extenzivní vaskulární invaze, perineurální invaze).

Neoadjuvantní ozáření má především za cíl redukovat riziko lokální recidivy, zlepšit operabilitu, a snížit tak rizika neradikální resekce. U nízkou uložených tumorů může neoadjuvance zvýšit šanci na zachování análního svěrače. Nebyl ale prokázán přínos RT na prodloužení celkového přežití. Výhodou CHTRT je větší možnost redukce objemu tumoru (downstaging) se zvýšením šance na R0 resekci u vstupně velmi pokročilých tumorů. Teoreticky je vyšší šance na svěrač zachovný operační postup. Akcelerovaný režim tedy není vhodný u tumorů s velmi pokročilými tumory (cT4b, cT3 MRF+), v případech infiltrace levátorů, zevního análního svěrače a při extenzivním uzlinovém postižení. Akcelerovaný režim RT má ve srovnání s CHTRT výhodu v kratší celkové době léčby při stejné či nižší akutní toxicitě a při srovnatelné pozdní toxicitě. Efekt na redukcii rizika LR se signifikantně neliší. Nejasný je přínos CHTRT ve vztahu k rozvoji vzdálených metastáz. I když se s rozvojem chirurgických technik a implementací CHTRT výrazně snížila četnost lokálních recidiv, vzdálené metastatické onemocnění zůstává nejčastější příčinou úmrtí pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku. Ke zlepšení celkového přežití byl vyvinut koncept totální neoadjuvantní terapie, ve kterém jsou CHTRT a CHT podávány před operací. Dostupné výsledky jsou zatím slibné a toxicita je přijatelná. Aktuálně právě probíhají klinické studie fáze II a III, které mají zhodnotit dlouhodobé výsledky a vliv na přežití. Při indikaci neoadjuvantní léčby a volbě režimu musíme brát v úvahu i další parametry ze strany pacienta, jako věk, komorbidity a s tím související klesající funkční rezervu organismu, která je často spojena s vyšší mírou komplikací, pooperační mortalitou a s vyšší toxicitou RT i CHT. Léčebné postupy u těchto pacientů pak musí s těmito specifiky počítat.

Optimální načasování operace po neoadjuvanci je také velmi důležitým tématem, na jedné straně stojí požadavek na dostatečnou regresi nádoru a ústup akutních radiačních reakce, na straně druhé nebezpečí rozvoje pozd-

nějších radiačních změn na tkáni, které jsou příčinou chirurgických komplikací. Jako ideální se dnes jeví interval kolem 8 týdnů od skončení RT, doba by však neměla výrazně překročit 60 dní po RT.

Závěr a interpretace výsledků studií s neoperativním postupem není jednoduchý, jelikož stěžejní charakteristiky jednotlivých studií se od sebe poměrně významně liší. V některých studiích byli v obou kohortách zařazeni pouze pacienti s cCR, v jiných byli do srovnávací kohorty s resekci zařazeni pouze pacienti s inkompletní klinickou remisí, jinde jako srovnávací kohorta sloužili pacienti s pCR. Značná variabilita mezi studii byla i mezi načasováním přešetření a vyšetřovacími metodami, kterými byla odpověď hodnocena. Použity byly endoskopie, MR, CT a PET nebo kombinace těchto metod. Tato značná různorodost znesnadňuje srovnání výsledků studií a komplikuje interpretaci výsledků. Lokální chirurgický zákrok ve spojení s ozářením může být alternativní metodou pro pacienty, kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit radikální chirurgický výkon. Všechny postupy s vynecháním radikální operace u lokálně pokročilých nádorů rekta nelze zatím považovat za standardní a je třeba vyčkat na výsledky randomizovaných studií. Databáze nám ale mohou poskytnout řadu relevantních informací, které můžeme mít mnohem dříve než z klasických klinických studií s mnohaletým nábohem a sledováním.

Další důležitou okolností pro zlepšování výsledků léčby u karcinomu rekta je nalezení ukazatelů pozitivní odpovědi na léčbu. Nejčastěji jde o snahu identifikovat prediktivní biomarkery pro neoadjuvantní (CHT)RT. Mezi tzv. respondéry a non-respondéry byly popsány odlišné genové profily. Například metodou kvantitativní PCR byl vytvořen model zahrnující sadu 16 různých genů predikujících lepší odpověď na CHTRT. Zatím se však model nepodařilo nezávisle ověřit, takže klinická validace je ještě vzdálená. Další aktuální oblastí zájmu u karcinomu rekta je studium tumorózního mikroprostředí a jeho interakce s imunitním systémem. Infiltrace tumoru buňkami imunitního systému má patrně

prognostický význam a může také predikovat odpověď tumoru na terapii. Na základě předběžných údajů, jež ukazují, že neoadjuvantní CHTRT může vést ke zvýšení infiltrace T lymfocytů v nádoru konečniku, je aktuálně předmětem zájmů zkoumání vliv imunoterapie v kombinaci s CHTRT. Příkladem je právě probíhající studie fáze II s pembrolizumabem u pacientů s karcinomem rekta stadia II a III. Cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory by mohla v budoucnu pomoci zlepšit léčebné výsledky u pokročilých nádorů rekta.

## Závěr

Přes zjevné pokroky v chirurgii, radioterapii i chemoterapii je pravděpodobné, že většina lokálně pokročilých nádorů konečniku bude nadále vyžadovat komplexní přístup. Předoperační ozáření je spojováno s menší četností nežádoucích efektů a lepší lokální kontrolou než léčba pooperační. Dlouhý ozařovací kurz, v praxi chemoradioterapie, nabízí výraznější redukci nádorové hmoty, zvyšuje tak šanci na radikální resekci u silně pokročilých tumorů, na druhé straně stojí o něco větší akutní nežádoucí účinky. Standardní operační výkon u všech pokročilých tumorů konečniku, bez ohledu na to, zda byla, či nebyla radioterapie provedena, je radikální resekce rekta s totální mezorektální excizí. Vynechání radikální operace při vymizení tumoru po neoadjuvanci nebo provedení pouze lokálního chirurgického zákroku ve spojení s ozářením u mírně pokročilých nálezů jsou možné alternativní postupy. Zatím nejsou považovány za standardní a je třeba vyčkat na výsledky randomizovaných studií.

## Literatura

- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290): 1291–304. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06409-1.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
- Salerno G, Sinnatambay C, Branagan G et al. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis* 2006; Suppl 3: 5–9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01062.x.

- Mulcahy MF. Radiotherapy for cancer of the rectum: which patients stand to benefit? *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3(2): 81–83.
- Joshi N, Woody NM, Abdel-Wahab M. Pre-operative chemoradiation for rectosigmoid cancers: Where do we draw the line? [online]. Available from: <https://appliedradiationoncology.com/articles/pre-operative-chemoradiation-for-rectosigmoid-cancers-where-do-we-draw-the-line>.
- Shin R, Jeong SY, Yoo HY et al. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(12): 1220–1228. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826fea6a.
- Merkel S, Mansmann U, Siassi M et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(5): 298–304. doi: 10.1007/s00384-001-0376-1.
- Amin MB, Edge S, Greene F et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer 2017.
- Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255): 497–504. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04040-x.
- Glimelius B, Turet E, Cervantes A et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6: vi81–vi88. doi: 10.1093/annonc/mdt240.
- Goodman KA, Patton CE, Fisher GA et al. Appropriate customization of radiation therapy for stage II and III rectal cancer: Executive summary of an ASTRO Clinical Practice Statement using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6(3): 166–175. doi: 10.1016/j.pro.2015.11.014.
- Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014; 23(4): 211–221. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.003.
- Wang X, Zheng B, Lu X et al. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One* 2018; 13(7): e0200142. doi: 10.1371/journal.pone.0200142.
- Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 980–987. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
- Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246(5): 693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.
- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 575–582. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2005.14.779.
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10): 1215–1223. doi: 10.1002/bjs.5506.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology

Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3827–3833. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597.

- Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017; 265(5): 882–888. doi: 10.1097/SLA.0000000000001987.
- Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14(3): 294–298. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016; 27(5): 834–842. doi: 10.1093/annonc/mdw062.
- McCarthy K, Pearson K, Fulton R et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008368. doi: 10.1002/14651858.CD008368.pub2.
- De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): CD006041. doi: 10.1002/14651858.CD006041.pub3.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5124–5130. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
- Park JH, Yoon SM, Yu CS et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* 2011; 117(16): 3703–3712. doi: 10.1002/cncr.25943.
- Fan WH, Wang FL, Lu ZH et al. Surgery with versus without preoperative concurrent chemoradiotherapy for mid/low rectal cancer: an interim analysis of a prospective, randomized trial. *Chin J Cancer* 2015; 34(9): 394–403. doi: 10.1186/s40880-015-0024-8.
- Rödel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 679–687. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- Yang YJ, Cao L, Li ZW et al. Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(29): 45513–45524. doi: 10.18632/oncotarget.9995.
- Alliance for Clinical Trials in Oncology. Chemotherapy alone or chemotherapy plus radiation therapy in treating patients with locally advanced rectal cancer undergoing surgery. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515787>.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835–844. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- Smith FM, Wiland H, Mace A et al. Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2014; 57(3): 311–315. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a84eba.
- Li J, Li L, Yang L et al. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response



- after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(28): 44857–44870. doi: 10.18632/oncotarget.8622.
34. Appelt AL, Pløen J, Harling H et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 919–927. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
35. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 174–183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
36. Lai CL, Lai MJ, Wu CC et al. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or „watch and wait”. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31(2): 413–419. doi: 10.1007/s00384-015-2460-y.
37. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(10): 1319–1329. doi: 10.1016/j.gassur.2006.09.005.
38. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012; 99(9): 1211–1218. doi: 10.1002/bjs.8821.
39. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016; 263(3): 458–464. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368.
40. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
41. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; 34(31): 3773–3780. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
42. Evans J, Bhoday J, Sizer B et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 6): VI149. doi: 10.1093/annonc/mdw370.01.
43. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J et al. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3): 877–887. doi: 10.1245/s10434-015-4927-z.
44. Pettersson D, Löhrinc E, Holm T et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015; 102(8): 972–978. doi: 10.1002/bjs.9811.
45. Kocáková I, Špelda S, Kocák I et al. Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. *Klin Onkol* 2003; 16(2): 60–67.

# Sekundární nádory a radioterapie

## Secondary tumors and radiotherapy

Šlampa P.<sup>1,2</sup>, Šlampa J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie MOÚ, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU, Brno

<sup>3</sup> Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Kyjov

### Souhrn

**Východiska:** Radioterapie se považuje za potencionální karcinogenní faktor, nicméně pacient s vyléčeným nádorem má min. 14% riziko vzniku dalšího nádoru bez ohledu na předcházející protinádorovou systémovou terapii nebo radioterapii. Na zvýšeném riziku vzniku sekundárních zhoubných nádorů mají svůj podíl protinádorová systémová léčba, radioterapie a samozřejmě i genetické predispozice; to je nepochybné. I nižší věk nemocného má vliv na zvýšení rizika vzniku radiačně indukovaných nádorů. S moderní účinnou protinádorovou léčbou lze předpokládat další prodloužení přežívání nemocných s malignitami, a tedy vyšší výskyt sekundárních nádorů. Empiricky lze konstatovat, že řada publikovaných prací, které popisují vznik sekundárních nádorů po léčbě zářením, nevychází z definice sekundárního nádoru podle Cahano-vých kritérií (především: sekundární nádor se musí vyskytovat v ozařovaném poli, histologicky se jedná o jiný druh nádoru a minimální doba latence má být delší než 4 roky). **Cíl:** V práci je uveden přehled retrospektivních studií na téma sekundárních nádorů, dále přehled častých sekundárních malignit, jejich možná příčina se zaměřením na radioterapii a možnosti snížení rizika radiačně indukovaných malignit za použití moderních technik radioterapie, použití nižších energií a redukce ozařovaných objemů. **Závěr:** Riziko radiačně indukovaných nádorů je často v reklamě a na sociálních sítích z komerčních důvodů zbytečně nadhodnoceno.

### Klíčová slova

radioterapie – sekundární nádory – radiačně indukované nádory

### Summary

**Background:** Radiotherapy is considered a potential carcinogenic factor; however, a patient with a cured tumor has a min. 14% risk of developing another tumor regardless of previous anticancer systemic therapy or radiotherapy. However, anticancer systemic therapy, radiotherapy, and, of course, genetic predispositions, contribute to the increased risk of developing secondary cancers; that is undoubted. Even the younger age of the patient has an effect on the increased risk of radiation-induced malignancies. With modern effective anticancer treatment, a further prolongation of the survival of patients with malignancies, and thus a higher incidence of secondary tumors, can be expected. Empirically, it can be stated that many published works that describe the formation of secondary tumors after radiation treatment are not based on the definition of a secondary tumor according to the Cahan criteria (especially: the secondary tumor must occur in the irradiated field, histologically it is a different type of tumor and the minimum latency should be longer than 4 years). **Purpose:** The article presents an overview of retrospective studies on the topic of secondary tumors, an overview of common secondary malignancies, their possible cause with a focus on radiotherapy and the possibility of reducing the risk of radiation-induced malignancies using modern radiotherapy techniques, lower energies and reduced radiation volumes. **Conclusion:** The risk of radiation-induced tumors is often unnecessarily overestimated in advertising and on social networks for commercial reasons.

### Key words

radiotherapy – secondary tumors – radiation-induced malignancies

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Klinika radiační onkologie

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: slampa@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2020

Přijato/Accepted: 8. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020S548

## Úvod

Zvýšený výskyt sekundárních nádorů po léčbě primárního nádoru bohužel patří mezi známé nepříznivé činitele ovlivňující další život vyléčených pacientů. Výsledky moderní onkologické léčby prodloužily dobu přežití nemocných. V dřívějších dobách většina nemocných zemřela dříve, než se sekundární malignita mohla projevit. Na zvýšeném riziku vzniku sekundárních, tedy druhotných (nikoliv duplicitních) zhoubných nádorů mají svůj podíl protinádorová systémová léčba, radioterapie a samozřejmě i genetické predispozice (např. v případě familiárního retinoblastomu, tuberózní sklerózy, neurofibromatózy aj.). Duplicitní nádory je označení pro současnou přítomnost dvou nádorů. Obecně se zvýšené riziko u pacientů po úspěšné léčbě primárních nádorů udává 14–17 % [1,2].

Nestor české onkologie prof. Pavel Kleiner ve své monografii z roku 2002 uvádí, že nejčastěji se z druhotných malignit objevuje myelodysplastický syndrom. Akutní nelymfoblastická leukemie vzniká jako následek cytogenetických abnormalit způsobených předchozí léčbou alkylačními cytostatiky nebo radioterapií. Non-hodgkinské lymfomy jsou popisovány často jako sekundární nádory Hodgkinovy choroby. Solidní nádory druhotně vznikají vzácně [3].

Jedním z nejzávažnějších důsledků radiační expozice je radiačně indukovaná malignita (RIM). Ačkoli patogeneze není dobře definována, možným mechanismem může být mutace normálních tkání radiačně indukovaným poškozením, zvláště u dětských pacientů [4].

Dále jsou v textu uvedena Cahanova kritéria pro objektivní definici RIM a přehled výsledků několika retrospektivně hodnocených studií na téma sekundárních nádorů po léčbě primárního zhoubného nádoru.

### Cahanova kritéria

Cahanova kritéria byla původně vytvořena v roce 1948 k definici sarkomu vyvolaného předchozí radiací. Později, v roce 1998, byla tato kritéria modifikována a slouží k definici RIM. Pro definici sekundární malignity po předchozím ozáření platí:

Tab. 1. Relativní riziko radiačně indukovaných nádorů [4].

Primárně ozařovaný nádor	Sekundární nádor	Relativní riziko
prs	nádor jícnu	2,19 (≥ 15 let po RT)
	nádor plic	1,62 (10–14 let po RT)
	myeloidní leukemie	2,99 (5 let po RT)
	nádor prsu	1,34 (5–10 let po RT)
		1,26 (15 let po RT)
prostata		1,26 (po zevní RT)
	nádor rekta	1,08 (po BRT)
		1,21 (po BRT + TRT)
cervix	močový měchýř	1,5
	močový měchýř	4,5
	rektum	1,8
	vagina	2,7
	non-hodgkinský lymfom	2,5

BRT – brachyradioterapie, RT – radioterapie, TRT – zevní radioterapie

- 1) sekundární nádor se musí vyskytovat v původním ozařovaném poli (pozn.: leukemie vznikají v orgánech, které obdržely záření o nízké dávce a považují se také za sekundární nádory);
- 2) musí existovat dostatečná doba latence mezi ozařováním a vznikem dalšího nádoru, nejlépe > 4 roky;
- 3) histologicky se jedná o jiný druh nádoru (nutné histologické ověření);
- 4) tkáň, ve které vznikl údajný indukovaný nádor, musí být před expozicí záření normální (tj. metabolicky a geneticky) [4,5].

Empiricky lze konstatovat, že řada publikovaných prací popisujících vznik sekundárních nádorů po léčbě zářením nesplňuje 1. a 3. kritérium. A navíc ve svých metodikách hodnocení nepoužívají definici sekundárních nádorů po ozáření podle Cahanových kritérií.

### Vliv ionizujícího záření na vznik RIM

RIM jsou častější u záření s vysokou hodnotou lineárního přenosu energie, např. alfa částice a neutrony, než u záření s nízkou hodnotou lineárního přenosu energie (rentgenové a fotonové záření), zejména při nízkých dávkách.

Sekundární nádory jsou častější po ortovoltážní terapii rentgenovým zářením

než po megavoltážní radioterapii (radiokobalt, urychlovače), nejspíše vlivem nízkých dávek záření absorbovaných mimo cílový ozařovaný objem.

Stereotaktická radioterapie snižuje riziko vzniku sekundárních nádorů po ozáření. Technika IMRT je spojena s vyšší integrální dávkou, která má tendenci zvyšovat riziko sekundárních malignit. IMRT pravděpodobně zdvojnásobí výskyt RIM (z přibližně 1 % na 1,75 %) ve srovnání s konvenční radioterapií.

Také věk nemocného má vliv na zvýšení rizika vzniku radiačně indukovaných nádorů; vyšší míra rizika je u dětí ve srovnání s dospělými. Uvádí se, že příčinou tohoto jevu mohou být genotoxická poškození kmenových buněk a delší přežití u dětských malignit.

Molekulární procesy, které se podílejí na vývoji RIM, však nejsou dobře známy [4].

### Přehled studií

Singh et al v roce 2017 publikovali rozsáhlou metaanalýzu sekundárních malignit na podkladě do té doby relevantních známých retrospektivních studií [4]. Metaanalýzu se snažili provést i s ohledem na Cahanova kritéria, ale ne všechny analyzované studie byly

autory vytvořeny podle těchto kritérií. V metaanalýze se zamýšlejí i nad možnými příčinami vzniku RIM (uvedeno v textu výše). Na základě výsledků metaanalýzy jsou v tabulce uvedena relativní rizika RIM po ozařování uvedených primárních nádorů; pohybují se v rozmezí 1,21–4,5 % (tab. 1).

V rozsáhlé monografii Koontz BF et al z roku 2018 je problematice RIM věnována celá kapitola [6]. Na základě údajů z devíti nádorových registrů programu SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a rozboru souboru > 2 mil. nemocných se odhad rizika sekundárních nádorů u vyléčených pacientů kombinovanou protinádorovou léčbou předpokládá v míře 14 %. Dále je v monografii uveden zajímavý statistický údaj, neboť sekundární nádory jsou v registru 6. nejčastější skupinou malignit. Autoři se v přehledové práci zabývají nejčastějšími malignitami. Součástí textu je i informace o probíhající studii Harvardské univerzity srovnávající riziko RIM po fotonové a protonové terapii; předběžné výsledky: medián sledování 6,7 roku; riziko 6,9 případu / 1 000 pacientů (proton); 10,3 případu / 1 000 pacientů (foton) [6].

V případě karcinomu prsu > 90 % nemocných žije ≥ 5 let. Obecně se udává riziko vzniku sekundárních nádorů po léčbě zhoubného nádoru prsu 18 %. Riziko RIM u pacientek s *BRCA* mutacemi není jasné, data studií jsou navzájem odporující. Metaanalýzou 182 000 pacientek léčených v letech 1973–2000 bylo v roce 2010 zjištěno relativní riziko vzniku sekundárních nádorů v míře 1,45, a to zvláště v oblastech, kde byla aplikována dávka záření 14 Gy a vyšší (ipsilaterální nádory, nádory jícnu a plic, angiosarkomy). Jedna z hodnocených studií [7] uvádí na souboru 2 000 pacientek relativní riziko ipsilaterálního karcinomu prsu 2,5 [6,7].

Podle údajů z registru SEER je míra relativního rizika u pacientek s gynekologickými malignitami léčených radioterapií 1,07–1,26 (leukemie 1,72; myelom 1,08; ve studiích PORTEC 1,2 je uvedeno relativní riziko 2,98). Kumulativní incidence sekundárních nádorů po léčbě gynekologických malignit se pohybuje v 9–17 % [6].

Pacienti s testikulárními nádory mají po úspěšné léčbě velice dobrou prognózu a dlouhé přežití (10 let přežívá asi 95 % nemocných). Proto kumulativní incidence sekundárních nádorů je poměrně vysoká, udává se 35 % u nemocných léčených před 35. rokem věku. U pacientů starších 40 let je tato incidence 23 % [6].

U hematologických malignit jsou k dispozici největší data u pacientů léčených pro Hodgkinův lymfom [6]. Incidence sekundárních malignit po léčbě Hodgkinova lymfomu u pacientů starších 30 let se udává 20 %. Nejčastěji uváděné sekundární malignity:

- karcinom prsu 6,1 %;
- podbrániční nádory (gastrointestinální trakt, gynekologické, urologické) 3,7 %;
- nadbrániční nádory (plíce, jícen, prs) 6,0 %;
- sarkomy měkkých tkání a kostí 11,7 %;
- nádory štítné žlázy 3,1 %.

Riziko vzniku sekundárních nádorů po léčbě karcinomu prostaty radioterapií vychází z vyhodnocovaného souboru 51 500 pacientů z registru programu SEER z let 1973–1993 a je 6 %. Autoři ve své analýze srovnali dva soubory pacientů léčených chirurgicky a radioterapií. Ve skupině 70 539 pacientů chirurgicky léčených byla hlášena sekundární malignita u 5 055 pacientů, tj. 7,2 %, a v souboru 51 584 ozařovaných mužů se malignita objevila u 3 549 sledovaných, tj. 6,9 %. Radioterapie pro karcinom prostaty byla spojena s malým, ale statisticky významným zvýšením rizika solidních nádorů. U pacientů, kteří přežili ≥ 5 let, zvýšené relativní riziko dosáhlo 15 % a po ≥ 10 letech 34 %. Nicméně relativní riziko pro obě skupiny bylo srovnatelné. Nejvýznamnějšími přispěvateli ke zvýšenému riziku v ozařované skupině byly karcinomy močového měchýře, konečníku a plic a sarkomy v léčebném poli. Nebylo zaznamenáno žádné významné zvýšení míry leukemie [8].

K snížení rizika vzniku sekundárních nádorů po radioterapii prostaty se doporučuje v případě fotonové radioterapie použití nižších energií záření do 10 MV, což obecně platí pro léčbu zářením i jiných anatomických lokalizací [4].

Léčba dětských malignit se v posledních dekádách výrazně zkvalitnila, což má za následek zlepšení celkového přežití. Radioterapie je spojena s rizikem RIM a toto riziko je větší u dětí se zárodečnými mutacemi (TP53, RB1); navíc tyto děti mají vyšší radiosenzitivitu. Nové techniky radioterapie snižují riziko RIM (menší ozařovací objemy, nižší energie, nižší celkové dávky, moderní fotonová technika – objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT), využití protonů).

Bowers et al provedli v roce 2013 metaanalýzu na 150 000 ozářených dětech a zjistili zvýšenou incidenci sekundárních malignit centrální nervové soustavy v 8,1–52,3 % (až 19 % incidence vysoce rizikových gliomů) [9].

Friedman et al provedli v roce 2010 rozsáhlou analýzu na > 14 000 nemocných dětech s nádory a zjistili následující míry relativního rizika:

- meningeom 87,8 (pacienti ozařovaní primárně pro nádor mozku);
- osteosarkom 30;
- nádory kostí 19;
- nádory štítné žlázy 10,9 (lineární zvyšování rizika při aplikaci dávky nad 20 Gy);
- nádory hlavy a krku 10,8;
- nádory prsu 9,8;
- akutní myeloidní leukemie 9,3 [10].

Význam snížení rizika vzniku sekundárních malignit pomocí speciálních technik radioterapie potvrzují výsledky studie na souboru 14 168 pacientů léčených radiochirurgicky gamanožem pro schwannomy, meningeomy, arteriovenózní malformace, neuralgie trigeminu, adenomy šišinky, hemangioblastomy v letech 1987–2011 (z Prahy zařazeno 2 655 pacientů – nejvíce), min. medián sledování 5 let. Kumulativní incidence sekundárních nádorů činila 0,00045 %. Odhadované riziko intrakraniální sekundární malignity nebo maligní transformace benigního nádoru u pacientů léčených radiochirurgií zůstává tedy dlouhodobě nízké. Incidence RIM po radiochirurgických výkonech v oblasti mozku není zvýšená [11].

Také v ČR existují validní údaje o sekundárních nádorech u pacientů léčených pro primární malignitu.



**Tab. 2. Incidence nově diagnostikovaných (sekundárních) malignit u pacientů už dříve léčených pro primární nádor podle dekád (dle [13], upraveno).**

Diagnóza	1986–1995	1996–2005	2006–2015
ZN plic	370 př. / 6,3 %	670 př. / 10,9 %	1 120 př. / 17,2 %
ZN kolorekta	445 př. / 7,7 %	954 př. / 12,5 %	1 470 př. / 18,3 %
ZN prsu	287 př. / 7,4 %	579 př. / 11 %	1 021 př. / 15,2 %
ZN prostaty	155 př. / 8,6 %	464 př. / 9,5 %	937 př. / 14,7 %
ZN ledvin	138 př. / 8,5 %	332 př. / 13,3 %	593 př. / 19,9 %

ZN – zhoubný nádor, př. – případ

Petráková et al v roce 2018 vyhodnotili soubor 871 pacientů se sekundární malignitou po léčbě pro Hodgkinův lymfom. Léčba nemocných proběhla v letech 1953–1996, zpravidla kombinací chemo- a radioterapie (24 %), ozařováno bylo celkem 64 % nemocných (samotná radioterapie ve 40 %). Kumulativní riziko sekundárních nádorů činilo po 5 letech sledování 2 % (nejvíce hematologické malignity), po 15 letech 7,3 % (nejvíce nádory štítné žlázy a prsu) a po 25 letech 13,7 %. Celkem v 92 případech (10,5 %) byl předpoklad vzniku sekundárního nádoru po radioterapii. V analyzovaném souboru pacientů se objevilo 17,5 % nádorů plic, 15,6 % nádorů prsu, 15 % kožních nádorů, 12 % nádorů kolorekta, 10 % non-hodgkinských lymfomů, 5 % nádorů štítné žlázy, 4,5 % leukemií a 2,6 % cervikálních nádorů [12].

Statistická data z Národního onkologického registru také slouží k informaci, jaká je incidence sekundárních malignit. Data jsou však zatížena určitou nepřesností vyplývající z povinnosti lékařů hlásit maligní nádory. Nicméně nám ukazují postupné navýšování sekundárních malignit (tab. 2) [13].

### Závěr

Radiační terapie, která je jednou z hlavních léčebných modalit zhoubných nádorů, může vyvolat sekundární zhoubný nádor, a proto ji lze skutečně považovat za „dvousečný meč“. RIM jsou pozdním vedlejším účinkem radioterapie, jehož

přesná patogeneze není dobře známa. Radioterapie může vyvolat celou řadu histologických typů malignity, kterou nelze odlišit od přirozeně se vyskytujícího nádoru. V budoucnosti může mít molekulární biologie forenzní roli v jejich diagnostice [4].

Radioterapie se považuje za potenciální karcinogenní faktor, nicméně pacient s vyléčeným nádorem má min. 14% riziko vzniku dalšího nádoru bez ohledu na předcházející terapii. Nové techniky radioterapie snižují riziko RIM. Lze předpokládat další prodloužení přežívání nemocných s malignitami, tedy vyšší výskyt sekundárních nádorů. K možným faktorům snižujícím toto riziko po léčbě zářením patří:

- redukce ozařovaných objemů u hematologických malignit (v jejich léčbě také omezit aplikaci alkylačních cytostatik) a u nádorů prsu (neozářovat vnitřní mamární uzliny, omezení radioterapie nadklíčkových oblastí); cílená radioterapie;
- použití nižších energií fotonové terapie;
- u dětí snížení celkové dávky záření a v indikovaných případech využití protonové radioterapie;
- omezení aplikace ortovoltážní terapie (nenádorová radioterapie) [6];
- kontrola polohy pacienta na ozařovacím stole bez použití rentgenového vyšetření, toto lze v mnoha případech nahradit systémem SIGRT (surface image guided radiation therapy), což

je systém umožňující sledování povrchu těla pacienta jak před zahájením ozáření, tak v jeho průběhu. Systém pracuje ve viditelné části elektromagnetického spektra a je to jedna z modalit radioterapie řízené obrazem bez využití ionizujícího záření.

Riziko RIM je často v reklamě a na sociálních sítích z komerčních důvodů zbytečně nadhodnoceno.

### Literatura

1. Vokurka M, Hugo J (eds). Velký lékařský slovník. 7. vyd. Praha: Maxdorf 2007: 221, 862.
2. Petráčková V, Kraus J (eds). Akademický slovník cizích slov. Praha: Academia 1998: 181, 682.
3. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 275–276.
4. Singh GK, Yadav V, Singh P et al. Radiation-induced malignancies: a review of literature. *World J Oncol* 2017; 8(1): 1–6. doi: 10.14740/wjon996w.
5. Cahalan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 1998; 82(1): 8–34. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cnrc3>3.0.co.
6. Kamran SC, Viswanathan AN. Risk and prevention of radiation-induced cancers. In: Koontz BF (ed.). *Radiation therapy treatment effects*. New York: Springer Publishing Company 2018: 277–295.
7. Stovall M, Smith SA, Langholz BM et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 1021–1030. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.040.
8. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88(2): 398–406. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<398::aid-cnrc22>3.0.co;2-v.
9. Bowers DC, Nathan PC, Constine L et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systemic review. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 321–328. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70107-4.
10. Friedman DL, Whitton J, Leisering W et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the childhood cancer survivors study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(14): 1083–1095. doi: 10.1093/jnci/djq238.
11. Wolf A, Naylor K, Tam M et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 159–164. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30659-4.
12. Petrakova K, Vyskocil J, Grell P et al. Second cancers in Hodgkin's lymphoma long-term survivors: a 60-year single institutional experience with real-life cohort of 871 patients. *Int J Clin Pract* 2018; e13235. doi: 10.1111/ijcp.13235.
13. Dušek L. Nové výstupy Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat-narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>.

# Strava a její vliv na karcinom prostaty, se zaměřením na rostlinnou stravu

## Diet and its effect on prostate cancer, with a focus on plant-based diet

Štruncová D.<sup>1</sup>, Dymáčková R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> LF MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno

### Souhrn

**Východiska:** Nádor prostaty je dle Světové zdravotnické organizace světově druhým nejčastějším zhoubným nádorem u mužů. Dle mezinárodních statistik je nejvyšší incidence nádoru prostaty ve vyspělých zemích, jako je Severní Amerika, Austrálie a Nový Zéland a severní a západní Evropa, a nejnižší v Asii. Velké regionální rozdíly v incidenci nádoru prostaty mezi západním světem a asijskými zeměmi mohou být způsobeny genetickými rozdíly, rozdíly v testování prostatického specifického antigenu, dostupnosti lékařské péče a environmentálními faktory. Změny v incidenci nádoru prostaty pozorované u migrantů, kteří se přestěhovali z oblastí s nižší incidencí do oblastí s vyšší incidencí, podporují názor o vlivu stravy na riziko vzniku nádoru prostaty. Některé studie ukazují, že muži stravující se vegetariánsky a vegansky mají také nižší incidenci nádoru prostaty než muži stravující se běžně. Právě vliv stravy a životního stylu se stává důležitým tématem v boji proti neinfekčním chorobám hromadného výskytu. Potravinami, které bývají spojovány s vyšším rizikem vzniku nádoru prostaty, jsou zpracované maso, tzv. červené maso (hovězí, telecí, vepřové a jehněčí), živočišný tuk a v některých studiích mléko a mléčné produkty. **Cíl:** Výzkum v této oblasti stále častěji potvrzuje vliv některých živin obsažených v rostlinné stravě při prevenci neinfekčních chorob hromadného výskytu, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, diabetes a některé typy nádorových onemocnění. Jednou z výhod rostlinné stravy je, že obsahuje méně nasycených mastných kyselin než běžná strava a žádný cholesterol a je bohatá na živiny s protektivním účinkem, jako jsou např. antioxidanty, karotenoidy a vláknina.

### Klíčová slova

prostata – nádor – neoplazmata – strava – vegan

### Summary

**Background:** According to the World Health Organization, prostate cancer is the world's second most common cancer in men. International statistics show that prostate cancer incidence is highest in developed countries such as North America, Australia and New Zealand and Northern and Western Europe, and lowest in Asia. The large differences in the prostate cancer incidence between the Western world and Asian countries may be due to genetic differences, differences in prostate-specific antigen testing, availability of medical care and environmental factors. The changes in the incidence of prostate cancer observed in migrants who moved from the areas with lower incidence to the areas with higher incidence support the theory of diet's impact on the risk of prostate cancer. Some studies show that vegetarian and vegan men also have lower incidence of prostate cancer than omnivorous men. The influence of diet and lifestyle in prevention of non-communicable diseases is becoming an important topic. The foods that are associated with a higher risk of developing prostate cancer include processed meat, red meat, animal fat, and in some studies milk and dairy products. **Purpose:** Research in this area frequently confirms the influence of certain nutrients contained in a whole-food plant-based diet in preventing non-communicable diseases such as cardiovascular disease, diabetes, and some types of cancer. Whole-food plant-based diet contains less saturated fatty acids than omnivorous diet, and no cholesterol and is rich in nutrients with a protective effect, such as antioxidants, carotenoids, and fiber.

### Key words

prostate – cancer – neoplasms – diet – vegan

Tato práce byla podpořena grantem MU-NI/A/1278/2018 Masarykovy univerzity.

This work was supported by the project MU-NI/A/1278/2018 of the Masaryk University.

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.



Mgr. Dagmar Štruncová

LF MU

Kamenice 753/5

625 00 Brno

e-mail:

dagmar.struncova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 29. 2. 2020

Přijato/Accepted: 8. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020S52

## Úvod

Zájem o rostlinnou stravu v posledních letech stoupá, a to nejen mezi širokou veřejností, ale také na poli vědeckém a mezi zdravotnickými pracovníky. Cílem tohoto článku je shrnout poznatky týkající se vlivu stravy na rozvoj nádoru prostaty se zaměřením na rostlinnou stravu a jmenovat některé potraviny, u nichž se na základě vědeckých poznatků předpokládá, že by pro pacienty s nádorem prostaty mohly být prospěšné. Stejně jako u každého jiného stravovacího doporučení je třeba dbát na dostatek všech makro a mikronutrientů. U každého typu stravování jsou určité kritické živiny, na které je třeba dát si pozor. U čistě rostlinné stravy je to např. vitamin B12. Konkrétní výživová doporučení jsou předmětem jiných publikací [1–3].

Studie srovnávající různé typy stravování mají svá omezení. Jelikož účinky jednotlivých potravin na zdraví člověka se mohou vzájemně ovlivňovat, je problematické stanovit přesný vliv jednotlivých složek stravy. Pokud je snaha izolovat jednotlivé složky z konkrétní potraviny, může dojít ke ztrátě ostatních komponentů, které působí synergicky. Další nepřesnosti mohou vycházet ze špatné compliance účastníků studií. Často studie srovnávají rostlinnou stravu s běžným způsobem stravování, ne s vyváženou sestavenou stravou s obsahem živočišných potravin. Výjimku tvoří např. studie se skupinou lidí z Církve adventistů sedmého dne, z nichž většina dodržuje zásady zdravého životního stylu. Navíc tyto studie často zahrnují velký vzorek respondentů.

Světová zdravotnická organizace (World Health Organization – WHO) ve svém informačním letáku z roku 2018 doporučuje jako zdravou stravu s menším environmentálním dopadem tu, která je pestrá, založená na potravinách rostlinného původu (ovoce, zelenina, celozrnné potraviny a luštěniny), se zařazením ryb z udržitelných zdrojů, obsahující mírné množství mléka a mléčných výrobků (nebo mléčných alternativ) a nízké množství tuků a olejů, zejména z rostlinných zdrojů. Doporučuje omezit maso, zejména červené maso (hovězí, telecí, vepřové a jehněčí), zpracované masné výrobky a zpracované

potraviny s vysokým obsahem tuku, cukru nebo soli a vynechat nápoje slazené cukrem [4]. V rozsáhlé studii z roku 2017 Afshin et al zkoumali u dospělých ve věku > 25 let ze 195 států nadbytečný nebo nedostatečný příjem vybraných potravin a jejich vliv na zdraví. Jednalo se např. o nadbytečný příjem soli nebo nedostatečný příjem ovoce, zeleniny a celozrnných potravin. Autoři odhadují, že v roce 2017 zhruba 11 milionů úmrtí a 255 milionů ztracených let zdravého života (disability adjusted life year – DALY) lze přičíst rizikovým výživovým faktorům. Hlavními příčinami úmrtí a DALYs, které souvisely se stravou, byly kardiovaskulární onemocnění, nádorová onemocnění a diabetes 2. typu. Autoři se domnívají, že zlepšením složení stravy by se globálně dalo předejít 1 z 5 úmrtí [5].

Faktory životního stylu, které mají vliv na riziko rozvoje nádoru prostaty, jsou především obezita a vysoký index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI), nízká fyzická aktivita, množství a druh tuků přijatých potravou, červené a zpracované maso, mléko a mléčné produkty [6,7].

## Rostlinná strava

Rostlinná strava obsahuje méně nasycených tuků než běžná strava a žádný cholesterol a je bohatá na vlákninu a další zdravé prospěšné fytochemikálie. Vegetariáni a vegani obecně konzumují více ovoce, zeleniny, celozrnných potravin, ořechů a luštěnin vč. sóji. Toto jsou nejspíše důvody, proč mívají nižší BMI, nižší hladiny celkového a LDL (low-density lipoprotein) cholesterolu, nižší krevní tlak, snížené riziko úmrtí na kardiovaskulární choroby, diabetes 2. typu a na některé typy nádorových onemocnění, vč. nádoru prostaty než běžně se stravující [8,9]. Zvýšená konzumace masa, především červeného a zpracovaného, zvyšuje pravděpodobnost celkové úmrtnosti, úmrtí na kardiovaskulární choroby a na některé typy nádorových onemocnění [10,11]. Tato souvislost se ukázala i ve studii srovnávající populaci s relativně nízkým příjmem masa s vegetariány a vegany [12]. Není zatím jasné stanovené, jaké procento živočišných potravin je možné konzumovat, aniž by to nemělo negativní vliv na zdraví.

Mechanismy, kterými živočišné potraviny mohou ovlivňovat rozvoj nádoru prostaty, nejsou zcela objasněné. Pokud jde o živočišný tuk, potenciálními biologickými mechanismy jsou zvýšení hladiny cirkulujících androgenů, zvýšení hladiny reaktivních forem kyslíku a zvýšení hladiny inzulínu podobného růstového faktoru (insuline-like growth factor – IGF) [6,13].

Například McCarty se ve své práci zaměřuje na to, jak rozdílné zastoupení aminokyselin v proteinech rostlinného a živočišného původu ovlivňuje rovnováhu mezi glukagonem a inzulínem. Sójové a jiné rostlinné proteiny ve stravě vedou mimo jiné k vyšší produkci glukagonu a také ke snížené jaterní syntéze IGF-1 (insuline-like growth factor 1). Zvýšené působení glukagonu v játrech má za následek např. sníženou lipogenezi a sníženou syntézu cholesterolu [14]. IGFs jsou peptidy, které regulují diferenciaci, proliferaci a apoptózu buněk, a mohou proto hrát důležitou roli při onkogenezi [15]. Existuje pozitivní vztah mezi hladinou cirkulujícího IGF-1 a zvýšeným rizikem vzniku nádoru prostaty [16].

Poslední dobou se pozornost zaměřila na schopnost malých dávek bakteriálních endotoxinů působit subklinickou zánětlivou reakci, a tím přispívat k rozvoji některých onemocnění, jako např. aterosklerózy nebo diabetu 2. typu [17]. Požití potravy bohaté na tuky je spojováno s přechodnou nízkou systémovou zánětlivou odpovědí zahrnující aktivaci cirkulujících monocytů a sekreci prozánětlivých cytokinů, přičemž jedním z možných vysvětlení je tukem indukovaný přenos malých množství bakteriálních endotoxinů ze střeva do krve [18,19]. Tyto endotoxiny, které se nedají zničit ani varem, ani nízkým pH, ani proteolytickými enzymy, se do těla dostávají např. po požití některých potravin, především masa [18]. Chronický zánět je spojen s oxidačním stresem a tvorbou volných radikálů, což může hrát důležitou roli také v rozvoji a progresi nádoru prostaty [20,21]. Rostlinná strava je bohatá na potraviny s obsahem antioxidantů, což přispívá k redukci zánětu [20,22].

Výhody rostlinné stravy totiž nespouštějí pouze ve vynechání některých

složek potravy, jako je např. živočišný tuk, ale také ve vyšším příjmu antioxidantů a jiných antikancerogenních látek [23,24]. Protektivní vliv má zvýšený příjem ovoce a zeleniny, celozrnného pečiva, ořechů a luštěnin [23].

### Epidemiologie

Nádor prostaty je v ČR dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR nejčastějším zhoubným nádorem u mužů (s výjimkou dg. C44 „jiný zhoubný novotvar kůže“). V roce 2016 bylo v ČR hlášeno 7 305 případů zhoubného nádoru prostaty (nárůst případů přibližně o 3 % proti roku 2015), v přepočtu na obyvatele se jednalo o 140,7 případu na 100 000 mužů. Věkově standardizovaná míra incidence (age standardized incidence rate – ASR) byla v roce 2016 71,1 případu na 100 000 obyvatel, což je zhruba 2× více oproti standardizované míře incidence v roce 1996 [25].

Pro mezinárodní srovnání lze použít data z publikace Cancer Incidence in Five Continents Volume X z roku 2014, která předkládá údaje o incidenci nádorových onemocnění ve všech státech, kde jsou dostupné informace z národních onkologických registrů pro období mezi lety 2003–2007. ASR nádoru prostaty byla v tomto období v ČR 56,5 případu na 100 000 mužů a např. ve Spojených státech amerických 105 případů na 100 000 mužů. V Japonsku jsou dostupná data z 8 registrů v rozmezí 16,3–47 případů na 100 000 mužů, data z Číny se také nacházejí ve velkém rozmezí 0,8–10,5 případu na 100 000 mužů dle oblasti s tím, že ve dvou administrativních oblastech s vysokou hustotou obyvatel Hong Kong a Macao jsou čísla vyšší – 18,6 a 30,8 případu na 100 000 mužů, v tomto pořadí [26].

Rozdíly v incidenci nádoru prostaty mezi západním světem a asijskými zeměmi mohou být způsobeny genetickými rozdíly, rozdíly v testování prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen – PSA), v dostupnosti lékařské péče a environmentálními faktory [13]. Za rozvoj většiny druhů nádorových onemocnění se zdají být zodpovědné především environmentální faktory, v menší míře pak faktory genetické nebo virové [27]. Ne-

příznivou roli hraje strava bohatá na živočišný tuk, maso, mléko a mléčné výrobky [28,29]. Ve státech s nižší incidencí nádoru prostaty je běžná strava s obsahem vyššího množství kanceroprotektivních složek, jako jsou např. fytoestrogeny [30].

Alarmující nárůst výskytu nádoru prostaty ve státech s nízkou incidencí tohoto onemocnění (převážně asijské státy) nasvědčuje faktu, že takzvaná „westernizace“ a s ní související rizikové faktory, jako jsou tuky v potravě, obezita a nižší fyzická aktivita, mohou přispívat k rostoucímu počtu případů nádoru prostaty v těchto státech [31]. Např. v Japonsku úmrtnost na karcinom prostaty vzrostla 25× od roku 1947 do roku 1995 [28]. Zvýšená konzumace masa, vajec, mléka a mléčných výrobků po druhé světové válce může být jednou z příčin takto velkého nárůstu úmrtí na karcinom prostaty [32].

Také ve studiích na migrantech bylo zaznamenáno vyšší riziko neinfekčních chorob hromadného výskytu spojené s přechodem na západní způsob stravování [33]. Například mezi lety 1988 a 1992 byla průměrná incidence nádoru prostaty mezi čínskými muži žijícími ve Spojených státech amerických 15× vyšší než u jejich protějšků žijících v Šanghaji a Tianjinu [34].

Z epidemiologického hlediska je také velice zajímavá skupina lidí z Církve adventistů sedmého dne. Populace adventistů sedmého dne je orientovaná na zdravý životní styl, většina jsou nekuřáci a abstinenti, asi polovina se stravuje běžně, často pouze s malým podílem masa, a druhá polovina jsou lakto-ovo-vegetariáni, z nichž malá část jsou vegani [35]. Výsledky studie, která započala roku 2002 (The Adventist Health Study 2), se shodují s výsledky, které zaznamenaly předchozí studie týkající se této skupiny, jako je delší předpokládaná délka života a nižší riziko většiny typů nádorových onemocnění oproti běžné americké populaci [36]. Adventisté sedmého dne, kteří se stravují vegetariánsky, měli nižší riziko celkové úmrtnosti, hypertenze, diabetu a nižší incidenci některých typů nádorových onemocnění oproti těm, kteří se stravují běžně, i když pouze s malým podílem masa ve stravě [36,37].

### Mléko

V poslední době je často diskutován vliv konzumace mléka a mléčných výrobků na rozvoj karcinomu prostaty, varlat a také např. na neplodnost. Mléko je u savců vždy určeno pro mláďata daného druhu, a tím je dáno i jeho složení [38]. Zatímco mateřské mléko je pro kojenice ideální potravinou zajišťující odpovídající růst a druhově specifické metabolické programování, konzumace kravského mléka v dospívání a dospělosti může vést k rozvoji některých neinfekčních chorob hromadného výskytu [39].

Jedním z uvažovaných mechanismů, jakým mléko a mléčné výrobky mohou přispívat k iniciaci a propagaci nádoru prostaty a prsu, je relativně vysoká koncentrace steroidních hormonů [40]. Mezi hormony nalezené v mléce a dalších mléčných výrobcích patří např. prolaktin, steroidní hormony, jako estrogény, progesteron, kortikoidy a androgeny, a např. také IGF-1 [41]. Estrogény se v kravském mléce vyskytují ve značném množství z důvodu březosti krav v době dojení [42]. Dnešní krávy jsou vyšlechtěny tak, aby byly schopné laktace i ve druhé polovině březosti [43]. Hartmann et al ve své práci uvádějí mléčné produkty jako největší zdroj progesteronu a estrogenu v lidské stravě (60–80 %). Zmiňují ale také fakt, že děti, které produkují méně steroidních hormonů než dospělí, syntetizují 20× více progesteronu a 1 000× více estrogenu a testosteronu, než přijmou denně stravou. Vzhledem k tomu, že navíc 90 % stravou přijatých hormonů je metabolizováno při prvním průchodu játry, autoři nepředpokládají vliv stravou přijatých hormonů na progresi tumoru [44]. Zatímco např. Maleki-nejad et al ve svém článku uvádějí steroidní hormony a další hormony, jako IGF-1, obsažené v mléčných produktech jako významný rizikový faktor pro vznik některých typů nádorových onemocnění [41]. Také další autoři porovnáním dostupné literatury došli k názoru, že konzumace mléka zvyšuje hladinu cirkulujícího IGF-1 [45,46], přičemž zvýšené hladiny IGF-1 jsou spojovány s vyšším rizikem vzniku nádoru prostaty [47,48].

Melnik et al ve své práci rozebírají další mechanismy, kterými na molekulární



úrovni mléko savců podporuje postnatální růst a druhově specifické programování metabolismu. Na molekulární úrovni je růst a proliferace buněk, syntéza proteinů a lipidů, anabolické metabolické procesy a inhibice autofagie zprostředkována kinázou mTORC1 (mechanistic target of rapamycin komplex 1). Zdá se, že kravské mléko podporuje mTORC1 signalizaci. Autoři se domnívají, že dlouhodobá zvýšená stimulace mTORC1 signalizace může vést ke vzniku některých neinfekčních chorob hromadného výskytu vč. nádoru prostaty [39].

Chan et al ve studii (The Physicians Health Study), do které bylo zahrnuto 20 885 mužů, kteří byli sledováni 11 let, zdokumentovali 1 012 případů výskytu nádoru prostaty. Muži z kategorie s nejvyšším příjmem mléčných produktů a vápníku měli o asi 30 % vyšší riziko nádoru prostaty než ti ze skupiny s nejnižším příjmem [49]. Také Kesse et al ve studii zahrnující 2 776 mužů dospěli k výsledku, že konzumace mléka a mléčných produktů souvisí s rizikem rozvoje nádoru prostaty [50]. Jedna z hypotéz je, že vysoký příjem kalcia, fosforu a živočišných proteinů s obsahem sirných aminokyselin vede ke snížení hladin cirkulujícího 1,25-dihydroxyvitaminu D, který působí v prostatě jako inhibitor karcinogeneze [51]. Některé studie tuto hypotézu potvrzují, jiné došly k rozdílným výsledkům, především co se jednotlivých mléčných výrobků a vápníku týče [52–54].

### Fytoestrogeny

Fytoestrogeny jsou látky nacházející se v rostlinách, které se díky své molekulární struktuře a velikosti podobají estrogenům, jsou schopné vázat se na estrogenní receptory a vykazují estrogení a/nebo antiestrogení efekt [55]. Předpokládané mechanismy, které jsou zodpovědné za vliv fytoestrogenů na prostatu, jsou právě estrogení a antiestrogení efekt, antioxidantní efekt a dále inhibiční efekt na růstové signální faktory, jako je IGF-1 [56]. Hlavními čtyřmi skupinami fytoestrogenů jsou izoflavonoidy, flavonoidy, lignany a stilbeny [57].

### Lignany a lněné semínko

Prekurzory lignanů se nacházejí v cereáliích, obilovinách, ovoci, zelenině, ale nej-

bohatším zdrojem je lněné semínko [58]. Lněné semínko je nejen bohatým zdrojem lignanů, ale také omega-3 nenasycených mastných kyselin. Zdá se, že lněné semínko má pozitivní vliv na prevenci a léčbu nádoru prostaty [59]. Mechanizmy, kterými látky obsažené ve lněném semínku a jejich aktivní metabolity ovlivňují nádorové procesy na buněčné úrovni, jsou modulace metabolismu estrogenů, inhibice buněčné proliferace, angiogeneze, diseminace a modulace zánětu a také stimulace apoptózy nádorových buněk [60]. Demark-Wahnefried et al, kteří ve své studii s 25 pacienty s nádorem prostaty čekajícími na prostatektomií zkoumali vliv stravy s nízkým obsahem tuku ( $\leq 20$  % z denního příjmu kalorií), suplementovanou lněným semínkem (30 g/den), dospěli k závěru, že takováto změna stravy může pozitivně ovlivnit biologii nádoru prostaty a přidružené biomarkery [61].

### Izoflavonoidy a sója

Izoflavonoidy se nacházejí ve větším množství v některých rostlinách z podčeledi *Papilionoideae*, čeledi bobovité (*Fabaceae*, někdy také luštěnaté *Leguminosae*). Hlavními zdroji izoflavonoidů v lidské stravě jsou sója (*Glycine max*) a cizrna (*Cicer arietinum*) [62]. Bioprotektivní účinek izoflavonoidů spočívá v jejich antioxidantní, antimutagení, antikancerogenní a antiproliferativní aktivitě [63].

Jak pozitivní účinky sóji na lidské zdraví, tak obava z jejích negativních účinků jsou předmětem velikého množství různých studií [64,65]. Negativní účinky sóji byly pozorovány především na zvířatech, zatímco studie na lidech dokládají bezpečnost sóji a její přínos pro lidské zdraví [66]. Důvodem jsou velké rozdíly jak v anatomii, tak ve fyziologii mezi člověkem a potkany a také především fakt, že lidé metabolizují izoflavonoidy jinak než např. potkani nebo ostatní primáti [66]. Dle vyjádření European Food Safety Authority z roku 2015 data získaná při studiích na lidech neprokázala zvýšené riziko nádoru prsu ani změny v hladinách hormonů štítné žlázy u žen, které užívaly suplementy s obsahem izoflavonoidů [67].

U asijské populace se zvýšená konzumace sójových výrobků ukázala jako

jeden z faktorů snižujících riziko vzniku kardiovaskulárních chorob a různých typů nádorových onemocnění [68,69]. Zdá se, že důležitou roli zde hrají izoflavonoidy v kombinaci s proteiny a dalšími látkami obsaženými v sóji [68]. Existují mnohé studie zabývající se vlivem sóji a izoflavonoidů na nádor prostaty [70,71]. V některých z těchto studií je zkoumán vliv zvýšené konzumace sóji nebo sójových produktů, v jiných jsou pacientům podávány čistě jen izoflavonoidy, což může vést k rozdílným výsledkům těchto studií.

Například do studie, kterou provedli Hussain et al, byli zařazeni pacienti s různým stadiem nádoru prostaty. Pacientům bylo denně podáváno 200 mg sójových izoflavonoidů formou potravního doplňku po dobu 3–6 měsíců. U pacientů zařazených do studie docházelo k různě velkému zpomalení nárůstu hladin PSA. Autoři došli k závěru, že suplementace sójových izoflavonoidů může u pacientů s nádorem prostaty zpomalit nárůst hladin PSA a že sójové izoflavonoidy jsou bezpečné a pacienty dobře tolerované [72].

Jacobsen et al ve studii s 12 395 adolescenty sedmého dne žijícími v Kalifornii srovnávali vliv konzumace sójového mléka na rozvoj nádoru prostaty. Zjistili, že muži konzumující sójové mléko častěji než 1× denně mají až o 70 % nižší riziko vzniku nádoru prostaty. Vztah mezi sójovými produkty, izoflavonoidy a nádorem prostaty by měl být dle autorů předmětem dalších studií [73].

Do multietnické kohortové studie, kterou provedli Park et al, bylo zapojeno 82 483 mužů žijících na Havaji nebo v Los Angeles. Autoři zaznamenali podobné snížení rizika vzniku nádoru prostaty související jak s konzumací pokrmů ze sóji, tak s konzumací ostatních luštěnin mimo sóju [74].

### Lykopen a rajčata

Lykopen je karotenoid a silný antioxidant nacházející se převážně v rajčatech. Lykopen se akumuluje v prostatě, kde může chránit DNA před oxidativním poškozením [75]. Kromě lykopenu se v rajčatech nachází beta-karoten a další karotenoidy, které byly také nalezeny v prostatické tkáni [76]. Jak lyko-

pen, tak beta-karoten chrání DNA před poškozením pouze v malých koncentracích, v takových, jaké bývají nalezeny v plazmě lidí konzumujících dietu bohatou na karotenoidy, zatímco ve vyšších koncentracích se tento efekt ztrácí, a naopak může docházet ke zvýšenému poškození DNA [77]. Studie zabývající se účinky lykopenu a/nebo rajčat a produktů z nich (rajčatová pasta, pizza a další) při prevenci a léčbě nádorových onemocnění dospěly k různým výsledkům a právě synergické působení rozličných fytochemikálií nacházejících se v rajčatech a produktech z nich a také velikost dávky mohou být příčinou těchto rozdílných výsledků [78–80]. Epidemiologické studie naznačují, že konzumace rajčat a produktů z nich je spojena se sníženým rizikem některých druhů nádorových onemocnění vč. nádoru prostaty [81]. Giovannucci et al po analýze dat z kohortové studie zahrnující přes 47 000 mužů (The Health Professionals Follow-up Study) zjistili, že rajčata a potraviny z nich mohou být velice prospěšné při prevenci nádoru prostaty [82,83]. Jian et al ve své studii pozorovali pozitivní synergický vliv ze stravy získaného lykopenu a pití zeleného čaje na nádor prostaty [84]. Zatímco např. ve studii, kterou provedli Gontero et al s pacienty s nádorem prostaty, došlo u skupiny, která brala suplementy s obsahem lykopenu, selenu a katechinů ze zeleného čaje, ke zhoršení progresu nádoru prostaty oproti kontrolní skupině, která brala placebo [85].

### Ořechy

Pojem „ořech“ někdy zahrnuje i jiné suché skořápkové plody, které nejsou z botanického hlediska ořechy, jako např. burský ořech, plod podzemnice olejné z čeledi bobovitých. Stejně jako celá zrna také luštěniny i ořechy jsou nutričně bohatá semena obsahující množství vitaminů, minerálů, bioaktivních fytochemikálií a makronutrientů (tuky, proteiny a sacharidy) [86]. Ořechy mají jedinečné výživové složení a jsou dobrým zdrojem nenasycených mastných kyselin, vlákniny, minerálů, vitaminů a dalších bioaktivních látek [87]. Zvýšený příjem ořechů, zhruba 15–20 g denně nebo 5–6 porcí týdně, je spojován s nižším ri-

zikiem kardiovaskulárních onemocnění, cévních mozkových příhod, nádorových onemocnění a celkové úmrtnosti [88]. Mills et al v kohortové studii zahrnující zhruba 14 000 mužů zaznamenali proaktivní účinek konzumace ořechů na rozvoj nádoru prostaty [24]. Wang et al analyzovali data z prospektivní kohortové studie (The Health Professionals Follow-up Study) trvající 26 let a zahrnující přes 47 000 mužů. Nenašli spojitost mezi konzumací ořechů a incidencí nádoru prostaty. Nicméně pacienti, kteří konzumovali ořechy  $\geq 5\times$  za týden poté, co byli diagnostikováni na nádor prostaty, měli o 34 % nižší míru celkové úmrtnosti než ti, kteří konzumovali ořechy  $< 1\times$  za měsíc [89].

### Brukvovité

Košťálová zelenina je zelenina z čeledi brukvovité (*Brassicaceae*) a patří sem např. brokolice, květák, kapusta, zelí, kadeřávek a další. Košťálová zelenina obsahuje vysoké množství vitaminů, které mohou působit jako antioxidanty, a také značné množství glukosinolatů (sirných glykosidů) [90,91]. Z glukosinolatů vznikají izothiokyanáty, které jsou považovány za látky zodpovědné za zdravotní benefity košťálové zeleniny [90]. Z izokyanátů můžeme zmínit např. sulforafan, jehož zdrojem je především brokolice a který je zkoumán pro své antikancerogenní a chemopreventivní účinky [92].

I když výsledky nejsou zcela jednotné, studie naznačují pozitivní vliv konzumace košťálové zeleniny na riziko vzniku kardiovaskulárních chorob, různých typů nádorů vč. nádoru prostaty a také na celkovou úmrtnost [93–100]. Např. Kolonel et al v multietnické případové studii našli spojitost mezi konzumací košťálové zeleniny, ale i jiných druhů zeleniny a luštěnin a sníženým rizikem rozvoje nádoru prostaty [101].

### Závěr

Vliv stravy na prevenci rozvoje neinfekčních chorob hromadného výskytu vč. některých druhů nádorových onemocnění je již dlouho znám. Pozornost vědců se ale také zaměřuje na možnosti nutriční intervence v rámci terapie neinfekčních chorob hromadného výskytu, vč. nádoru prostaty.

Například ve studii, kterou provedli Ornish et al, bylo zahrnuto 93 mužů s nádorem prostaty, kteří nepodstupovali žádnou léčbu, měli hladiny PSA od 4 do 10  $\mu\text{g/l}$  a Gleason Score  $< 7$ . Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, z nichž v jedné skupině byli pacienti požádáni o komplexní změnu životního stylu (rostlinná strava, mírné aerobní cvičení, jako např. 30 min chůze denně, stress management a účast v podpůrné skupině 1 $\times$  týdně), a ve druhé byli pacienti se standardním průběhem léčby. Po 1 roce došlo k poklesu PSA u experimentální skupiny o 4 % a k vzestupu o 6 % u kontrolní skupiny ( $p = 0,016$ ). Růst LNCaP buněk (buněčná linie vytvořená z metastatických lézí lidského adenokarcinomu prostaty) byl *in vitro* inhibován téměř 8 $\times$  více sérem pacientů z experimentální skupiny než sérem od pacientů z kontrolní skupiny. Autoři došli k závěru, že intenzivní změna životního stylu může ovlivnit progresi nádoru prostaty u pacientů s nízkým rizikem onemocnění [102].

ČR patří mezi onkologicky nejzatíženější státy v evropském i celosvětovém měřítku [103]. Studie zabývající se demografickým výskytem nádoru prostaty ukázaly velké regionální rozdíly s nejvyšší incidencí a mortalitou v západním světě a nejnižší v asijských zemích, což také potvrzují i mezinárodní statistiky [104–108]. Navíc epidemiologické studie našly podstatně vyšší riziko nádoru prostaty mezi čínskými a japonskými migranty, kteří přešli na západní stravu, než u těch, kteří si zachovali své tradiční stravování [107–109]. Strava jak Asiátů, tak vegetariánů je typická nižším obsahem tuků a vyšším obsahem vlákniny a také obsahuje vysoké množství fytoestrogenů, které působí jako chemopreventivní faktory [8,110].

Z některých epidemiologických studií vyplývá, že zvýšený příjem mléka a mléčných výrobků může souviset s vyšším rizikem rozvoje nádoru prostaty [28,111]. Důvodem se zdá být obsah steroidních hormonů a mléčný protein, který zvyšuje produkci IGF-1 a podporuje mTORC1 signalizaci, a také vysoký obsah vápníku, který může vést ke snížení syntézy 1,25-dihydroxyvitaminu D, a tím zvyšovat riziko rozvoje nádoru prostaty [39,40,50,112].

Všechny mechanismy, jakými potravin živočišného původu mohou přispívat k rozvoji neinfekčních chorob hromadného výskytu, nejsou zatím známy, některé jsme zmínili výše. Za tyto účinky může být zodpovědný jak obsah nasyčených mastných kyselin a cholesterolu, tak obsah endotoxinů nebo skladba proteinů v potravinách živočišného původu [14,18,113].

U rostlinné stravy však nejde jen o vyřazení některých potravin, které mohou být zdraví škodlivé, ale také o zařazení potravin zdraví prospěšných [114]. Výše jsme zmínili některé potraviny, u nichž se předpokládá pozitivní vliv na zpomalení rozvoje nádoru prostaty. Např. Iněné semínko, jehož zařazení do jídelníčku může být prospěšné nejen pro pacienty s nádorem prostaty, ale i pro běžnou populaci, a to jako zdroj omega-3 nenasycených mastných kyselin a lignanů. Další nutričně bohatou potravinou jsou ořechy, které jsou dobrým zdrojem nenasycených mastných kyselin, vlákniny, minerálů (draslíku, vápníku a hořčíku), vitaminů (kyseliny listové a vitaminu E) a dalších bioaktivních složek, jako např. fytoosterolů a fytofenolů. Pravidelná konzumace ořechů snižuje rozvoj kardiovaskulárních chorob, diabetu a nejspíše také nádorových onemocnění [115,116]. Luštěniny jsou dobrým zdrojem proteinů, sacharidů, vlákniny, minerálů (železa, vápníku, zinku a dalších), vitaminů a dalších látek. Jsou také potravinou s nízkým glykemickým indexem, mají vliv na snižování hladiny cholesterolu a uvažuje se o jejich chemoprotektivním působení na některé typy nádorových onemocnění [117,118]. A samozřejmě důležitý je také dostatečný příjem ovoce a zeleniny, což se shoduje s obecnými doporučeními výživových společností i WHO zaměřenými na prevenci neinfekčních chorob hromadného výskytu.

Strava představuje důležitý faktor v prevenci a také léčbě neinfekčních chorob hromadného výskytu. Každé jídlo, které jíme, je možné obohatit o zeleninu, ovoce nebo třeba hrst luštěnin, semínek nebo ořechů.

## Literatura

1. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(7): 1266–1282. doi: 10.1016/j.jada.2009.05.027.

2. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(6): 748–765. doi: 10.1053/jada.2003.50142.

3. Společnost pro výživu. Veganská dieta. [online]. Dostupné z: <https://www.vyzivaspol.cz/veganska-dieta/>.

4. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced: information sheet. [online]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/healthydiet-information-sheet/en/>.

5. Afshin A, Sur PJ, Fay KA et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019; 393(10184): 1958–1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.

6. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol* 2010; 7(8): 442–453. doi: 10.1038/nrurol.2010.102.

7. Patel VH. Nutrition and prostate cancer: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(11): 1295–1304. doi: 10.1586/14737140.2014.972946.

8. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35(5–6): 377–387. doi: 10.1159/000019912.

9. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(6): 613–620. doi: 10.1177/0884533610385707.

10. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI et al. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 562–571. doi: 10.1001/archinternmed.2009.6.

11. Pan A, Sun Q, Bernstein AM et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172(7): 555–563. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2287.

12. Alshahrani SM, Fraser GE, Sabaté J et al. Red and processed meat and mortality in a low meat intake population. *Nutrients* 2019; 11(3): 622. doi: 10.3390/nu11030622.

13. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019; 10(2): 63–89. doi: 10.14740/wjon1191.

14. McCarty MF. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses* 1999; 53(6): 459–485. doi: 10.1054/mehy.1999.0784.

15. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363(9418): 1346–1353. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16044-3.

16. Rowlands MA, Gunnell D, Harris R et al. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(10): 2416–2429. doi: 10.1002/ijc.24202.

17. Faraj TA, McLaughlin CL, Erridge C. Host defenses against metabolic endotoxaemia and their impact on lipopolysaccharide detection. *Int Rev Immunol* 2017; 36(3): 125–144. doi: 10.1080/08830185.2017.1280483.

18. Erridge C. The capacity of foodstuffs to induce innate immune activation of human monocytes in vitro is dependent on food content of stimulants of Toll-like receptors 2 and 4. *Br J Nutr* 2011; 105(1): 15–23. doi: 10.1017/S0007114510003004.

19. Ghanim H, Abuayseh S, Sia CL et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2281–2287. doi: 10.2337/dc09-0979.

20. Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R et al. Are strict vegetarians protected against prostate cancer? *Am J Clin Nutr* 2016; 103(1): 153–160. doi: 10.3945/ajcn.114.106450.

21. Bardia A, Platz EA, Yegnasubramanian S et al. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(4): 419–426. doi: 10.1016/j.coph.2009.06.002.

22. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J et al. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(12): 1610–1619. doi: 10.1016/j.jand.2013.06.349.

23. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (Suppl 3): S325–S385. doi: 10.1093/ajcn/70.3.S325.

24. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL et al. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64(3): 598–604. doi: 10.1002/1097-0142.

25. Novotvary 2016 ČR. Cancer Incidence in the Czech Republic, 2016. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2016. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.

26. Forman D, Bray F, Brewster DH et al. Cancer incidence in five continents, Vol. X. IARC Scientific Publications, No. 164. [online]. Available from: <https://ci5.iarc.fr/CI5I-X/old/vol10/CI5vol10.pdf>.

27. Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(4): 825–832. doi: 10.1093/jnci/58.4.825.

28. Ganmaa D, Li XM, Wang J et al. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002; 98(2): 262–267. doi: 10.1002/ijc.10185.

29. Rosato V, Edefonti V, Bravi F et al. Nutrient-based dietary patterns and prostate cancer risk: a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control* 2014; 25(4): 525–532. doi: 10.1007/s10552-014-0356-8.

30. Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P et al. Phytoestrogens and prostate disease. *J Nutr* 2000; 130(3): 658S–659S. doi: 10.1093/jn/130.3.658S.

31. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85(1): 60–67. doi: 10.1093/ijc/130.3.6585.

32. Ganmaa D, Li XM, Qin LQ et al. The experience of Japan as a clue to the etiology of testicular and prostatic cancers. *Med Hypotheses* 2003; 60(5): 724–730. doi: 10.1016/s0306-9877(03)00047-1.

33. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990; 201: 3–23.

34. Lee MM, Gomez SL, Chang JS et al. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(7): 665–668.

35. Butler TL, Fraser GE, Beeson WL et al. Cohort profile: the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Int J Epidemiol* 2008; 37(2): 260–265. doi: 10.1093/ije/dym165.

36. Fraser GE, Cosgrove CM, Mashchak AD et al. Lower rates of cancer and all-cause mortality in an Adventist cohort compared with a US Census population. *Cancer* 2020; 126(5): 1102–1111. doi: 10.1002/cncr.32571.

37. Orlich MJ, Fraser GE. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (Suppl 1): S353–S358. doi: 10.3945/ajcn.113.071233.

38. Wiley AS. Cow milk consumption, insulin-like growth factor-I, and human biology: a life history approach. *Am J Hum Biol* 2012; 24(2): 130–138. doi: 10.1002/ajhb.22201.

39. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutr J* 2013; 12: 103. doi: 10.1186/1475-2891-12-103.

40. Vasconcelos A, Santos T, Ravasco P et al. Dairy products: is there an impact on promotion of prostate cancer? A review of the literature. *Front Nutr* 2019; 6: 62. doi: 10.3389/fnut.2019.00062.



41. Malekinejad H, Rezabakhsh A. Hormones in dairy foods and their impact on public health – a narrative review article. *Iran J Public Health* 2015; 44(6): 742–758.
42. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341(8857): 1392–1395. doi: 10.1016/0140-6736(93)90953-e.
43. Ganmaa D, Wang PY, Qin LQ, et al. Is milk responsible for male reproductive disorders? *Med Hypotheses* 2001; 57(4): 510–514. doi: 10.1054/mehy.2001.1380.
44. Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem* 1998; 62(1): 7–20. doi: 10.1016/S0308-8146(97)00150-7.
45. Qin LQ, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60 (Suppl 7): 330–340. doi: 10.1080/09637480903150114.
46. Harrison S, Lennon R, Holly J et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017; 28(6): 497–528. doi: 10.1007/s10552-017-0883-1.
47. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2015; 136(10): 2418–2426. doi: 10.1002/ijc.29295.
48. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279(5350): 563–566. doi: 10.1126/science.279.5350.563.
49. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4): 549–554. doi: 10.1093/ajcn/74.4.549.
50. Kesse E, Bertrai S, Astorg P et al. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95(3): 539–545. doi: 10.1079/bjn20051670.
51. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998; 9(6): 567–582. doi: 10.1023/a:1008835903714.
52. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(1): 87–117. doi: 10.3945/ajcn.113.067.157.
53. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ et al. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 203–210. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0586.
54. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR et al. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166(11): 1259–1269. doi: 10.1093/aje/kwm269.
55. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J et al. Isoflavones. *Molecules* 2019; 24(6): 1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
56. Demark-Wahnefried W, Robertson CN, Walther PJ et al. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate-specific antigen. *Urology* 2004; 63(5): 900–904. doi: 10.1016/j.urol.2003.12.010.
57. Cos P, De Bruyne T, Apers S et al. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med* 2003; 69(7): 589–599. doi: 10.1055/s-2003-41122.
58. Thompson LU, Robb P, Serraino M et al. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991; 16(1): 43–52. doi: 10.1080/01635589109514139.
59. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(12): 3577–3587. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0008.
60. Parikh M, Maddaford TG, Austria JA et al. Dietary flaxseed as a strategy for improving human health. *Nutrients* 2019; 11(5): 1171. doi: 10.3390/nu11051171.
61. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ et al. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology* 2001; 58(1): 47–52. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01014-7.
62. Dixon RA, Sumner LW. Legume natural products: understanding and manipulating complex pathways for human and animal health. *Plant Physiol* 2003; 131(3): 878–885. doi: 10.1104/pp.102.017319.
63. Miadoková E. Isoflavonoids – an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdiscip Toxicol* 2009; 2(4): 211–218. doi: 10.2478/v10102-009-0021-3.
64. Li N, Wu X, Zhuang W et al. Soy and isoflavone consumption and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials in humans. *Mol Nutr Food Res* 2020; 64(4): e1900751. doi: 10.1002/mnfr.201900751.
65. Jenkins DJA, Blanco Mejia S, Chiavaroli L et al. Cumulative meta-analysis of the soy effect over time. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(13): e012458. doi: 10.1161/JAHA.119.012458.
66. Messina M. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 2016; 8(12): E754. doi: 10.3390/nu8120754.
67. Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A et al. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFA Journal* 2015; 13(10): 4246. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4246.
68. Omoni AO, Aluko RE. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. *Nutr Rev* 2005; 63(8): 272–283. doi: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00141.x.
69. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129(3): 758S–767S. doi: 10.1093/jn/129.3.758S.
70. Yan L, Spitznagel EL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(4): 1155–1163. doi: 10.3945/ajcn.2008.27029.
71. van Die MD, Bone KM, Williams SG et al. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2014; 113(5b): 119–130. doi: 10.1111/bju.12435.
72. Hussain M, Banerjee M, Sarkar FH et al. Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2003; 47(2): 111–117. doi: 10.1207/s15327914nc4702\_1.
73. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9(6): 553–557. doi: 10.1023/a:1008819500080.
74. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR et al. Legume and isoflavone intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2008; 123(4): 927–932. doi: 10.1002/ijc.23594.
75. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L et al. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostate cells. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6): 1716–1724. doi: 10.3945/ajcn.2009.28666.
76. Gann PH, Khachik F. Tomatoes or lycopene versus prostate cancer: is evolution anti-reductionist? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(21): 1563–1565. doi: 10.1093/nci/djg112.
77. Lowe GM, Booth LA, Young AJ et al. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res* 1999; 30(2): 141–151. doi: 10.1080/10715769900300151.
78. Hwang ES, Bowen PE. Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. *Biofactors* 2005; 23(2): 97–105. doi: 10.1002/biof.5520230205.
79. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of lycopene, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002; 227(10): 852–859. doi: 10.1177/153537020222701003.
80. Key TJ, Appleby PN, Travis RC et al. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(5): 1142–1157. doi: 10.3945/ajcn.115.114306.
81. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(4): 317–331. doi: 10.1093/jnci/91.4.317.
82. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(23): 1767–1776. doi: 10.1093/jnci/87.23.1767.
83. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(5): 391–398. doi: 10.1093/jnci/94.5.391.
84. Jian L, Lee AH, Binns CW. Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (Suppl 1): 453–457.
85. Gontero P, Marra G, Soria F et al. A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous prostatic lesions. *Chemoprevention or "chemopromotion"?* *Prostate* 2015; 75(11): 1177–1186. doi: 10.1002/pros.22999.
86. Ros E. Eat Nuts, Live Longer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(20): 2533–2535. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1082.
87. Guasch-Ferré M, Liu X, Malik VS et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(20): 2519–2532. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.035.
88. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016; 14(1): 207. doi: 10.1186/s12916-016-0730-3.
89. Wang W, Yang M, Kenfield SA et al. Nut consumption and prostate cancer risk and mortality. *Br J Cancer* 2016; 115(3): 371–374. doi: 10.1038/bjc.2016.181.
90. Abdull Raziz AF, Noor NM. Cruciferous vegetables: dietary phytochemicals for cancer prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(3): 1565–1570. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1565.
91. Kurilich AC, Tsau GJ, Brown A et al. Carotene, tocopherol, and ascorbate contents in subspecies of Brassica oleracea. *J Agric Food Chem* 1999; 47(4): 1576–1581. doi: 10.1021/jf9810158.
92. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(9): 1105–1127. doi: 10.1007/s00018-007-6484-5.
93. Mori N, Shimazu T, Charvat H et al. Cruciferous vegetable intake and mortality in middle-aged adults: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2019; 38(2): 631–643. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.012.
94. Murillo G, Mehta RG. Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001; 41(1–2): 17–28. doi: 10.1080/01635581.2001.9680607.
95. Traka M, Gasper AV, Melchini A et al. Broccoli consumption interacts with GSTM1 to perturb oncogenic signalling pathways in the prostate. *PLoS One* 2008; 3(7): e2568. doi: 10.1371/journal.pone.0002568.
96. Kristal AR, Lampe JW. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2002; 42(1): 1–9. doi: 10.1207/S15327914NC421\_1.
97. van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H et al. Brassica vegetables and cancer prevention. Epidemiology and mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 159–168. doi: 10.1007/978-1-4757-3230-6\_14.



98. Zhang X, Shu XO, Xiang YB et al. Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): 240–246. doi: 10.3945/ajcn.110.009340.
99. Traka MH, Melchini A, Coode-Bate J et al. Transcriptional changes in prostate of men on active surveillance after a 12-mo glucoraphanin-rich broccoli intervention—results from the Effect of Sulforaphane on prostate CAncer PrEvention (ESCAPE) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019; 109(4): 1133–1144. doi: 10.1093/ajcn/nqz012.
100. Liu B, Mao Q, Cao M et al. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012; 19(2): 134–141. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x.
101. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8): 795–804.
102. Ornish D, Weidner G, Fair WR et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174(3): 1065–1069. doi: 10.1097/01.ju.0000169487.49018.73.
103. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
104. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1079–1092. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
105. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. [online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
106. Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol* 1998; 82(10B): 18–21. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00718-8.
107. Saika K, Machii R. Incidence rate for prostate cancer in Japanese in Japan and in the United States from the cancer incidence in five continents. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(11): 1074. doi: 10.1093/jjco/hyw158.
108. van Die MD, Bone KM, Williams SG et al. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2014; 113(5b): 119–130. doi: 10.1111/bju.12435.
109. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 963–966. doi: 10.1038/bjc.1991.210.
110. Adlercreutz H. Epidemiology of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(4): 605–623. doi: 10.1016/s0950-351x(98)80007-4.
111. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol* 2006; 24(3): 184–194. doi: 10.1016/j.urolonc.2005.05.023.
112. Allen NE, Key TJ, Appleby PN et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98(9): 1574–1581. doi: 10.1038/sj.bjc.6604331.
113. Jakulj F, Zernicke K, Bacon SL et al. A high-fat meal increases cardiovascular reactivity to psychological stress in healthy young adults. *J Nutr* 2007; 137(4): 935–939. doi: 10.1093/jn/137.4.935.
114. Dewell A, Weidner G, Sumner MD et al. A very-low-fat vegan diet increases intake of protective dietary factors and decreases intake of pathogenic dietary factors. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(2): 347–356. doi: 10.1016/j.jada.2007.10.044.
115. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ et al. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med* 2013; 11: 164. doi: 10.1186/1741-7015-11-164.
116. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010; 2(7): 652–682. doi: 10.3390/nu2070683.
117. Trinidad TP, Mallillin AC, Loyola AS et al. The potential health benefits of legumes as a good source of dietary fibre. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 569–574. doi: 10.1017/S0007114509992157.
118. Sánchez-Chino X, Jiménez-Martínez C, Dávila-Ortiz G et al. Nutrient and nonnutrient components of legumes, and its chemopreventive activity: a review. *Nutr Cancer* 2015; 67(3): 401–410. doi: 10.1080/01635581.2015.1004729.

# Cyberknife boost 5–10 Gy u lokálně pokročilých karcinomů nazofaryngu

## Cyberknife boost 5–10 Gy for advanced nasopharyngeal cancer

Čermáková Z.<sup>1,2</sup>, Cvek J.<sup>1</sup>, Knýbl L.<sup>1</sup>, Skácelíková E.<sup>1</sup>, Paračková T.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup> Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU, Ostrava

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

### Souhrn

**Východiska:** Nazofaryngeální tumory jsou v našich zeměpisných šířkách vzácným onemocněním. Kvůli anatomickým poměrům a špatné operabilitě je jako primární léčebná modalita využívána radikální radioterapie s chemoterapií nebo bez ní. Vzhledem k očekávanému dlouhodobému přežití jsou hledány cesty ke zvýšení lokální kontroly za únosné toxicity léčby.

**Soubor pacientů a metody:** Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava bylo v letech 2010–2014 léčeno 14 pacientů s pokročilým nemetastatickým spinocelulárním karcinomem nazofaryngu stadia II–IVa. Jedenáct (79 %) pacientů bylo léčeno dávkou 70 Gy na primární tumor a postižené lymfatické uzliny normofrakcionovaně (à 2 Gy) a 56 Gy (à 1,6 Gy) na elektivní lymfatické uzliny technikou radioterapie s modulovanou intenzitou s integrovaným konkomitantním boostem. Tři (21 %) pacienti z důvodů komplikací nebo celkového stavu ukončili radioterapii dříve. Devět (64 %) pacientů bylo ozářeno s konkomitantní chemoterapií a 6 (43 %) pacientů dále podstoupilo adjuvantní chemoterapii. Čtrnáct (100 %) pacientů do měsíce od radikální radioterapie absolvovalo cyberboost na oblast primárního tumoru a metastatických lymfatických uzlin, 5 (36 %) nemocných 5 Gy v 1 frakci a 9 (64 %) nemocných 10 Gy ve 2 frakcích.

**Výsledky:** Z 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů. Dva (14 %) pacienti měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, u 1 byla konstatována lokální progresse s generalizací za 18 měsíců a u druhého pacienta za 13 měsíců. Jeden pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisí onemocnění. Průměr 24,6 měsíce do progresse. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů za akceptovatelné akutní i pozdní toxicity. **Závěr:** Stereotaktický boost po absolvování komplexního radiačního programu, s přidáním konkomitantní a adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, přináší dobrou lokální kontrolu a 5leté přežití za uspokojivé toxicity léčby.

### Klíčová slova

cyberknife – karcinomy nazofaryngu – cyberboost – stereotaktické ozáření – ozáření hlavy a krku

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2016.

Supported by MH CR – DRO – FNOs/2016.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zuzana Čermáková

Klinika onkologická

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: zuzana.cermakova2@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 10. 2019

Přijato/Accepted: 12. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020560

## Summary

**Background:** Nasopharyngeal tumors are a rare disease in our latitudes. Due to anatomical conditions and poor operability, radical radiotherapy with or without chemotherapy is used as a primary treatment modality. Due to the unsatisfactory treatment outcomes, ways to intensify the therapy and increase the curable potential under tolerable toxicity are sought. **Patients and methods:** Fourteen patients with advanced nasopharyngeal non-metastatic squamous cell carcinoma, stage II–IVa, were treated at the Department of Oncology of the University Hospital Ostrava in 2010–2014. Eleven (79%) patients were treated with 70 Gy per primary tumor normalized (2 Gy) and affected lymph nodes and with 56 Gy (à 1,6 Gy) for elective lymph nodes by intensity modulated radiotherapy with integrated concomitant boost. Three (21%) patients completed radiotherapy earlier due to complications or general condition. Nine (64%) patients were exposed to concomitant chemotherapy and 6 (43%) received adjuvant chemotherapy. Fourteen (100%) patients underwent cyberboost in the primary tumor and affected lymph nodes (if any) area within a month of radical radiotherapy, five (36%) patients received 5 Gy in one fraction and nine (64%) patients received 10 Gy in 2 fractions. **Results:** Out of the 14 patients, local complete remission was achieved in 10 (71%) of them after the treatment. Two (14%) patients had a post-treatment local finding as stationary, local progression with generalization occurred in one case at 18 months and in another patient at 13 months. In one patient with complete remission after the primary treatment, distant metastasis occurred in 43 months at the time of local complete remission of the disease. The average time to progression was 24.6 months. Five (64%) patients achieved 5-year survival with satisfactory toxicity of treatment. **Conclusion:** Stereotactic boost after a comprehensive radiation program, with or without addition of concomitant and adjuvant chemotherapy, provides good local control and 5-year survival with satisfying toxicity of the treatment.

## Key words

cyberknife – nasopharyngeal carcinoma – cyber-boost – stereotactic radiation – head and neck radiation therapy

## Úvod

Nazofaryngeální tumory jsou v našich zeměpisných šířkách poměrně vzácnou diagnózou, největší prevalenci mají v jihovýchodní Asii a severní Číně, kde je jejich výskyt endemický [1]. Podle dat Národního onkologického registru byla v roce 2016 incidence karcinomu nazofaryngu v ČR 0,49 případu na 100 000 obyvatel za rok, mortalita 0,26 případu na 100 000 obyvatel za rok. V Moravskoslezském kraji byla incidence 0,66 a mortalita 0,41 na 100 000 obyvatel za rok. Mezi rizikové faktory patří mužské pohlaví, nikotinismus, etylizmus a infekce virem Epstein-Baarové. Vzhledem k anatomickým poměrům a dobré radiosenzitivitě je hlavní léčebnou modalitou radikální radioterapie, dle stadia a klinického stavu a komorbidit pacienta s konkomitantní a adjuvantní chemoterapií na bázi platinového derivátu nebo bez ní, která ale zvyšuje toxicitu léčby. Pacienti s lokálně pokročilým (T3 a T4) karcinomem léčení pouze radioterapií mají kumulativní incidenci perzistence primárního tumoru 13 % a 10leté přežití bez lokální recidivy 61 % [2], přičemž je lokální odpověď na primární radioterapii silným prediktivním faktorem [3]. Díky radioterapii s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) je dnes dosaženo dobré dávkové distribuce pomocí 3D konformního plánování, dobré lokální kontroly a uspokojivé toxicity léčby. Díky IMRT je možné ozá-

řit primární tumor dávkou 70 Gy, dále je již limitováno dávkou na kritické orgány a velikostí ozařované plochy. K navýšení dávky na tumor s ohledem na okolní rizikové orgány je historicky používána intrakavitární brachyterapie, která disponuje vysokým spádem dávky a krátkým časem ozáření [4]. Kombinací těchto metod obdrží primární tumor maximální dávku záření s únosnou toxicitou. Nové techniky stereotaktického ozáření dnes nahrazují poněkud zastaralou intrakavitární brachyterapii, kdy je možné aplikovat kumulativní dávku až 80 Gy na primární tumor. Díky radiosenzitivitě koreluje výška radiační dávky s úspěšností lokální kontroly onemocnění [5].

## Soubor pacientů

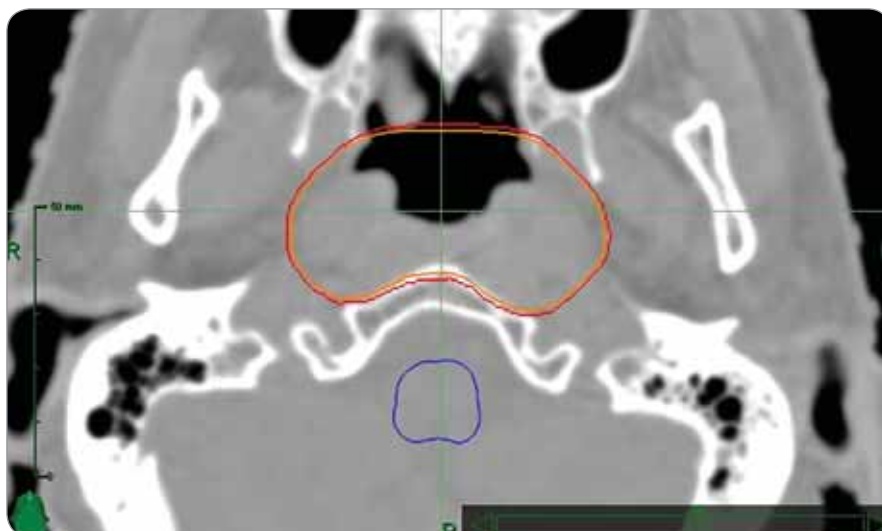
Na Klinice onkologické Fakultní nemocnice Ostrava bylo v letech 2010–2014 léčeno 14 pacientů s pokročilým nemetastatickým spinocelulárním karcinomem nazofaryngu stadia II–IVa podle TNM klasifikace dle International Union Against Cancer, 7. edice. Byli léčeni radikální radioterapií s konkomitantní a adjuvantní chemoterapií nebo bez ní a stereotaktickým boostem na oblast primárního tumoru. Čtyři (29 %) ženy, 10 (71 %) mužů, věkový medián 65 let, průměr 60 let (24–77 let). Všichni pacienti podstoupili probatorní excizi s verifikací lokálně pokročilého spinocelulárního tumoru nazofaryngu. Podepsali informovaný souhlas s radioterapií, chemoterapií a zpracováním údajů ve

studii. Pacienti podstoupili standardní stagingové vyšetření – endoskopické vyšetření s histologickou verifikací, výpočetní tomografií (computed tomography – CT) krku, rentgen srdce a plic, ultrazvuk břicha, fakultativně magnetickou rezonanci krku, celotělové vyšetření pozitronovou emisní tomografií / výpočetní tomografií (PET/CT), CT plic a břicha. Tři (22 %) pacienti ve stadiu II onemocnění, osm (56 %) ve stadiu III a tři (22 %) ve stadiu IV. Medián velikosti tumoru (gross tumor volume – GTV) 55 cm<sup>3</sup>, průměr 57,2 cm<sup>3</sup> dle CT.

## Radioterapie

Jedenáct (79 %) pacientů bylo léčeno dávkou 70 Gy jak na primární tumor normofrakcionovaně (à 2 Gy), tak na postižené lymfatické uzliny a 56 Gy (à 1,6 Gy) na elektivní lymfatické uzliny (II.–V. skupina) technikou IMRT s integrovaným konkomitantním boostem na primární tumor a makroskopicky metastatické lymfatické uzliny krku. Tři (21 %) pacienti kvůli komplikacím nebo celkovému stavu ukončili radioterapii dříve z důvodu hematotoxicity, plicní embolie a celkového stavu (64, 60, 50 Gy na primum a 51, 54 a 50 Gy na spádové lymfatické uzliny). GTV zahrnoval primární tumor a postižené lymfatické uzliny, s izometrickým 7mm lemem na klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) CTV2 a 3mm lemem na plánovací cílový objem (planning

target volume – PTV) PTV2 izometricky. CTV1 zahrnovalo elektivní krční lymfatické uzliny vč. CTV2, s lemem 3 mm na PTV1 izometricky. Požadavek na maximální dávku (Dmax) míchy do 48 Gy byl splněn ve všech případech. Jako rizikové orgány byly zakresleny mozkový kmen, mícha, chiazma, optické nervy, parotidy, oči, dutina ústní, trachea, hltan, hrtan. Hodnota radiace na tyto orgány byla minimalizována na nejnižší možnou. Devět (64 %) pacientů bylo ozářeno konkomitantní chemoterapií cisplatinou týdně 35–40 mg/m<sup>2</sup> (8 pacientů, 56 %) nebo à 3 týdny 100 mg/m<sup>2</sup> (1 pacient, 7 %), 6 (43 %) dále podstoupilo adjuvantní dvojkombinaci chemoterapie s cisplatinou 80–100 mg/m<sup>2</sup> 1. den a 5-fluorouracilem 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1.–4. den à 4 týdny. Čtrnáct (100 %) pacientů absolvovalo do 4 týdnů od primární radioterapie stereotaktický boost na primární tumor, 5 (36 %) 5 Gy v 1 frakci a 9 (64 %) 10 Gy ve 2 frakcích. Stereotaktické bezrámové



**Obr. 1. Stereotaktický boost karcinomu nazofaryngu.**

GTV červeně, PTV oranžově, lem GTV = PTV 2 mm. Rizikový orgán – mozkový kmen (modře). GTV – původní rozsah tumoru, PTV – plánovací cílový objem

ozáření bylo provedeno pomocí 6D skull (8 pacientů, 56 %) nebo Xsight spine (6 pacientů, 44 %) trekování. Jako GTV

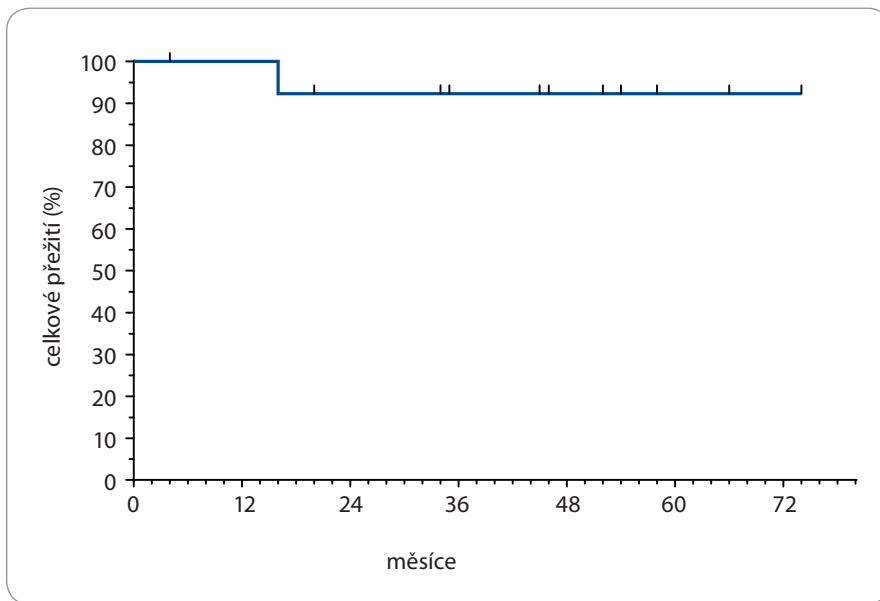
byl zakreslen perzistující lokální tumor s eventuální metastatickou lymfadenopatií s lemem 2 mm na PTV (obr. 1).



**Obr. 2. Stereotaktický boost karcinomu nazofaryngu.**

GTV červeně, PTV oranžově, lem GTV = PTV 2 mm. Rizikový orgán – mozkový kmen (modře). Izodózy – místa se stejnou hodnotou dávky v procentech, distálně od GTV se snižují (ostatní barvy). GTV – původní rozsah tumoru, PTV – plánovací cílový objem





**Graf 1. Celkové přežití pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým nazofaryngeálním karcinomem.**

Medián na izodózu 80 %, průměr 78 % (64–81 %) (obr. 2). Ozařovací čas, medián i průměr 30 min.

### Výsledky

Ze 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů, 2 (14,5 %) pacienti se po léčbě do našeho zdravotnického zařízení již nedostavili a nebyli dále dispenzarizováni. Dva (14,5 %) pacienti měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, u 1 byla konstatována lokální progresse s generalizací za 18 měsíců a u druhého pacienta za 13 měsíců. Jeden pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisí onemocnění. Průměr 24,6 měsíce do progresse. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů, stav trvá i k datu 1. 7. 2019 (graf 1), u 4 (29 %) zemřelých byla příčinou smrti generalizace nazofaryngeálního karcinomu, u 1 (7 %) příčina neznámá. Radiační toxicita byla hodnocena ošetřujícím onkologem týdně do zotavení podle kritérií RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Za akutní toxicitu byla považována ta, která vznikla během léčby a 90 dní po ní, dále pak byla toxicita pozdní. Po ozařování trpělo 10 (71 %) pacientů akutní kožní toxicitou 1. a 4. stupně (29 %) pacienti

toxicitou stupně II. Akutní slizniční toxicitou stupně I trpělo 5 (36 %) pacientů a stupně II 9 (64 %) pacientů. Toxicitou hltanu stupně I trpěli 3 pacienti (22 %), stupně II 6 pacientů (43 %) a stupně III 2 (14 %) pacienti. Toxicitou slinných žláz stupně I trpěli 2 (14 %) pacienti a stupně II 4 (14 %) pacienti. Pozdní toxicitu nešlo u 2 (14 %) pacientů vypadlých z dispenzarizace zhodnotit. Pozdní toxicitou na kůži stupně I trpělo 7 (50 %) nemocných, stupně I na sliznicích 4 (29 %), stupně I na slinných žlázách 4 (29 %) a stupně I na hltanu 1 (7 %). Dva (14 %) lidé trpí poradiačním trizmem.

### Diskuze

Vzhledem k dobrým výsledkům onkologické léčby nazofaryngeálního tumoru je motivací maximalizace lokální kontroly při dlouhodobém přežití. Le et al [6] konstatují u 45 pacientů stadia II–IV nemetastatického tumoru nazofaryngu, léčených 66 Gy normofrakcionovaně se stereotaktickým boostem 7–15 Gy v 1 frakci s chemoterapií nebo bez ní, 3leté celkové přežití 75 % a lokální kontrolu 100 %, za standardní akutní toxicity. Kromě standardní pozdní toxicity nezhoršující kvalitu života pacienta stojí za zmínku 4 pacienti s přechodnou kraniální neuropatií, 1 s retinopatií a 3 asymptomatické nekrózy temporálního laloku u pokročilých tumorů s in-

trakraniální expanzí. Co et al [7] provedli metaanalýzu studií od roku 2000, ve které zhodnotili poléčebné výsledky 2 145 pacientů s nemetastatickým nazofaryngeálním tumorem léčených eskalovanou dávkou > 70 Gy na tumor pomocí brachyterapie, stereotaktického ozáření nebo konvenční radioterapie s integrovaným boostem, necelá polovina s chemoterapií. Třileté přežití ani lokální kontrola nebyly eskalací dávky signifikantně zvýšeny, signifikantně vyšší 5letá lokální kontrola byla konstatována u pacientů, kteří absolvovali radioterapii bez chemoterapie. S eskalací dávky nebyla navýšena poradiační toxicita. Podle Hara et al [8] z 82 pacientů stadia II–IV předléčených 66 Gy a následně stereotaktickým boostem 7–15 Gy v 5letém období: bez lokální progresse 98 %, 83 % kontrola metastáz lymfatických uzlin, 68 % vzdálených metastáz, 68 % kontrola celkového relapsu a celkové přežití 69 %. Ze závažných pozdních toxicit postihla 3 pacienty retinopatie, 1 aneurysma karotidy, 8 asymptomatických a 2 symptomatické nekrózy temporálního laloku, z těchto 10 pacientů mělo 9 pokročilý tumor T4. V našem souboru 14 pacientů dosáhlo lokální kompletní remise po léčbě 10 (71 %) pacientů. Dva (14,5 %) měli poléčebný lokální nález zhodnocen jako stacionární, 1 pacient s poradiační kompletní remisí zgeneralizoval za 43 měsíců při lokální kompletní remisí onemocnění. Pětiletého přežití dosáhlo 9 (64 %) pacientů, stav trvá i k datu 1. 7. 2019. Stereotaktickým boostem je možno zvýšit kumulativní radiační dávku na tumor na 80 Gy za cenu únosné toxicity léčby. Pacienti musejí být poučeni o nutnosti intenzivní péče o ozařované pole během radioterapie, toxicita se zvyšuje s přidáním chemoterapie [9]. V našem souboru pacientů, kteří obdrželi boost 5 Gy v 1 frakci nebo 10 Gy ve 2 frakcích, nebyla konstatována závažná toxicita léčby. Slabou stránkou studie je malý vzorek pacientů, data budou nadále shromažďována a průběžně analyzována. Na základě našich zkušeností konstatujeme, že stereotaktický boost po absolvování komplexního radiačního programu, s přidáním konkomitantní a adjuvantní chemoterapie nebo bez ní dle fyzických možností

pacienta, přináší dobrou lokální kontrolu a 5leté přežití za uspokojivé toxicity léčby.

### Literatura

1. Flores AD, Dickson RI, Riding K et al. Cancer of the nasopharynx in British Columbia. *Am J Clin Oncol* 1986; 9(4): 281–291. doi: 10.1097/0000421-198608000-00002.
2. Lee AW, Poon YF, Foo W et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2): 261–270. doi: 10.1016/0360-3016(92)90740-9.
3. Toya R, Murakami R, Saito T et al. Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: the predictive value of interim survival assessment. *J Radiat Res* 2016; 57(5): 541–547. doi: 10.1093/jrr/rrw038.
4. International Atomic Energy Agency. Implementation of high dose rate brachytherapy in limited resource settings. Vienna: IAEA 2015.
5. Yan JH, Xu GZ, Hu YH et al. Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma: II. results of prospective randomized trial on booster dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(2): 295–298. doi: 10.1016/0360-3016(90)90092-x.
6. Le QT, Tate D, Koong A et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301603001172#BIB7>.
7. Co LB, Agas RA, Jacinto JC et al. Radiotherapy dose escalation in the primary treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. [online]. Available from: <http://anpc.amegroups.com/article/view/4961/pdf>.
8. Hara W, Loo BW Jr, Goffinet R et al. Excellent local control with stereotactic radiotherapy boost after external beam radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Oncol* 2008; 71(2): 393–400. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.027.
9. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 156–170. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.002.

# TSEI u pacientů s mycosis fungoides – klinické výsledky

## TSEI in patients with mycosis fungoides – clinical results

Dolečková M., Chourová A., Králová D., Berkovský P.

Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

### Souhrn

**Východiska:** Terapie celotělovým ozářením kůže elektronovým svazkem (total skin electron irradiation – TSEI) je komplexní metoda pro dodání dávky na celý povrch pokožky u pacientů s kožním lymfomem T buněk, zejména mycosis fungoides (MF). Účelem této práce je popsat metodu a zhodnotit krátkodobé a dlouhodobé klinické výsledky TSEI. **Soubor pacientů a metody:** V letech 1993–2020 bylo na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., technikou TSEI léčeno 88 pacientů. V souboru bylo 62 mužů (70 %) a 26 žen (30 %), průměrný věk byl 62 (34–85) let. Histologie: MF: n = 83 (94 %), kožní lymfom T buněk: n = 2, leukemie: n = 3. TNMB (nádor, uzlina, metastáza, krev – tumor, node, metastasis, blood): stadium I: n = 13 (15,3 %), stadium II: n = 49 (57,7 %), stadium III: n = 16 (18,8 %), stadium IV: n = 7 (8,2 %). Techniku TSEI vyvinutou na McGill University v Montrealu [1] jsme upravili pro naše podmínky. Denní dávka je 2 Gy, 10 Gy/týden, celková plánovaná dávka je 30–36 Gy. Pacient je v pozici „baletky“ a otáčí se na točném rychlostí 4 ot./min. Složením dvou elektronových polí (energie 6 MeV) se získá rovnoměrné rozložení dávky po celé výšce pacienta při vzdálenosti zdroje záření a kůže 355 cm. Doba ozáření je 4 + 4 min. Většina pacientů obdržela rotační TSEI (86 %), pouze staří a slabí pacienti podstoupili statické ozáření (14 %). **Výsledky:** Po TSEI s dávkou > 30 Gy dosáhlo kompletní odpovědi 100 % pacientů. Celkové 5leté a 10leté přežití u 85 pacientů bylo 53,5 a 26,8 %, celkové přežití pro stadium I bylo 79,2 a 42,5 %, pro stadium II bylo 61,2 a 33,6 %, pro stadium III bylo 13,4 a 0 %, pro stadium IV bylo 68,6 a 0 %. Specifické přežití: na MF zemřelo 25 pacientů (28,4 %). „Week timing“, prodloužení celkového času TSEI, přináší významné snížení časných nežádoucích účinků TSEI (o 70–80 %). **Závěr:** TSEI je účinná a dobře tolerovaná léčba pacientů s MF. Všichni naši pacienti měli z TSEI prospěch. Někteří z nich dosáhli dlouhodobé remise, někteří dobrého paliativního efektu. Kvalita života se zlepšila u všech pacientů.

### Klíčová slova

radioterapie – mycosis fungoides – klinické výsledky

Poděkování všem lékařům v ČR, kteří spolupracovali a/nebo spolupracují s naším pracovištěm, léčí a dispenzarizují naše společné pacienty s mycosis fungoides. Poděkování pracovníkům Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., kteří se podíleli na zavedení techniky TSEI, nadále ji vylepšují a podílejí se na léčbě a ošetřování pacientů.

Acknowledgments to all doctors in the Czech Republic who have cooperated and/or cooperate with our department, treat and dispensarise our common patients with mycosis fungoides. Acknowledgments to the staff of the Oncology Department of the Hospital České Budějovice, a. s., who have been involved in the introduction of the TSEI technique, continue to improve it and participate in the treatment of patients.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miluše Dolečková, Ph.D.  
Onkologické oddělení  
Nemocnice České Budějovice, a. s.  
B. Němcové 54  
370 87 České Budějovice  
e-mail: doleckova@nemcb.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2020

Přijato/Accepted: 22. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020565

## Summary

**Background:** Total skin electron irradiation (TSEI) therapy is a complex method for delivering superficial irradiation to entire skin surface for patients with cutaneous T-cell lymphoma, especially with mycosis fungoides (MF). The purpose of this report is to describe the method and evaluate short- and long-term clinical results of TSEI. **Patients and methods:** At the Department of Oncology, Regional Hospital České Budějovice, 88 patients were treated with TSEI in the years 1993–2020. In the group of patients, there were 62 males (70%) and 26 females (30%), the average age was 62 (34–85) years, histology: MF: N = 83 (94%), cutaneous T-cell lymphoma N = 2, leukemia N = 3. TNMB (tumor, node, metastasis, blood): stage I: N = 13 (15.3%), stage II: N = 49 (57.7%), stage III: N = 16 (18.8%), stage IV N = 7 (8.2%). We modified the TSEI technique developed at McGill University, Montreal [1], for our conditions. The daily dose is 2 Gy, i.e. 10 Gy/week; the planned total dose is 30–36 Gy. The patient is in a “ballet dancer” position and rotates on the carousel at 4 turn/min. Two compound fields produce a uniform dose distribution over the total patient height at the source skin distance 355 cm, with the electron energy 6 MeV. The treatment time is 4 + 4 min. The majority of patients (86%) received rotatory TSEI; only elderly and weak patients underwent a static technique (14%). **Results:** Following TSEI with doses > 30 Gy, a 100% complete response was achieved. The overall survival for 85 patients in 5 and 10 years was 53.5% and 26.8%, respectively. The overall survival for stage I was 79.2 and 42.5%, for stage II – 61.2 and 33.6%, for stage III – 13.4 and 0% and for stage IV – 68.6 and 0%. The cause specific survival: 25 patients (28.4%) died of MF. “Week timing”, i.e. prolongation of the overall time for TSEI, brings an important reduction of early TSEI side effects (by 70–80%). **Conclusion:** TSEI is efficient and well tolerated in patients with MF. All our patients had benefit from TSEI. Some of them achieved long time remission and some of them received good palliation treatment. The quality of life was improved in all cases.

## Key words

radiotherapy – mycosis fungoides – clinical results

## Úvod

Mycosis fungoides (MF) je onemocnění, které patří mezi níže agresivní, extranodální T-cell non-hodgkinské lymfomy, jde o výsledek nekontrolované klonální proliferace malých až středních CD4+ helper T lymfocytů s cerebriformním jádrem. Sézaryho syndrom (SS), často uváděný jako leukemická varianta MF, je leukemický podtyp kožního T buněčného lymfomu (cutaneous T-cell lymphoma – CTCL) spojovaný s erythrodermií.

Pro pacienty je onemocnění závažné nejen proto, že jde o maligní onemocnění, ale velmi často svým kožním projevem pacienty hyzdí, deklasuje, vyřazuje je z běžné pracovní činnosti a ze společnosti. K tomu přispívají obtěžující symptomy u pokročilých lézí – krvácení a sekrece, a především u erythrodermy nezvladatelný pruritus a trvalé šupinatění kůže.

### TNMB klasifikace z roku 2007

- T1 skvrny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla, T1a pouze skvrny, T1b plaky ± skvrny
- T2 skvrny, papuly nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla, T2a pouze skvrny, T2b plaky ± skvrny
- T3 jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
- T4 generalizovaná erythrodermie – skvrny a/nebo infiltrovaná ložiska na ≥ 80 % povrchu těla

- N0 klinicky nejsou přítomny abnormální lymfatické uzliny
- N1 lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
- N2 lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
- N3 lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3–4, pozitivní nebo negativní klonalita
- Nx klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
- M0 bez orgánového postižení
- M1 postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)

- B0 atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů
- B1 atypické Sézaryho buňky >5 % cirkulujících lymfocytů
- B2 atypické Sézaryho buňky ≥ 1 000/μl

Pozn.: skupina N1, N2, B0 a B1 se dělí na podskupiny:

- a – neprokázána klonalita TCR (T-cell receptor) T lymfocytů
- b – prokázána klonalita TCR T lymfocytů pomocí PCR nebo Southern blot analýzy

Histologický staging pro lymfatické uzliny – Dutch systém:

- N1 – grade 1: dermatopatická lymfadenopatie
- N2 – grade 2: časně postižení při MF (přítomna cerebriformní jádra > 7,5 μm)
- N3 – grade 3: částečné setření struktury
- grade 4: úplné setření struktury uzliny maligními buňkami T

*skvrna (patch)* je jakákoli kožní léze bez indurace

*plak (plaque)* je jakákoli kožní léze s indurací, zvýšením oproti zdravé kůži

*tumor* je jakákoli solidní nebo nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo s patrným vertikálním růstem ≥ 5 mm nad niveau

N abnormální uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná nebo uzlina větší než 1,5 cm. Pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny

M musí být biopticky verifikováno, postižení jater a sleziny může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami

B Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zpráhbaným, cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR. V případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (stadium B0–2), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících:



CD4/CD8  $\geq$  10, CD4+CD7-  $\geq$  40 % nebo CD4+CD26-  $\geq$  30 %

### Klinická stadia dle ISCL/EORTC 2007 pro MF/SS

#### Klinické stadium TNMB klasifikace

IA T1 N0 M0 B0-1

IB T2 N0 M0 B0-1

IIA T1-2 N1-2 M0 B0-1

IIB T3 N0-2 M0 B0-1

IIIA T4 N0-2 M0 B0

IIIB T4 N0-2 M0 B1

IVA T1-4 N0-2 M0 B2

IVB T1-4 N0-3 M1 B0-2

SS je definován jako klinické stadium IV (T4 N0-2 M0-1 B2) [2].

Infiltrace vlasových folikulů (folikulo-tropizmus) nebo  $>$  25 % velkých buněk v kožních infiltrátech jsou histologické ukazatele, které mohou mít negativní vliv na prognózu [3]. **Body surface area (BSA)** udává procentuální rozsah postižené kůže. Dlaň s prsty lze považovat za 1 % BSA. **Modified severity weighted assesment tool (mSWAT)** se používá nejen pro přesnější určení postižení kůže MF, ale především pro hodnocení léčebné odpovědi. Výpočet: procento postižení tělesného povrchu se násobí faktorem závažnosti pro jednotlivý typ postižení (patch = 1, plaky = 2, tumory = 4).

V době diagnózy MF má více než 80 % pacientů onemocnění v podobě patch a plaků, jejich prognóza je dobrá, medián celkového přežití (overall survival – OS) je 15–30 let [4]. Ale asi u 25 % z nich se vyvine progresivní onemocnění [5]. Někteří autoři uvádějí progresi onemocnění u většiny pacientů během měsíců a let [6], udávaný medián OS je 1–5 let [7].

Léze CTCL jsou často kvůli poškozené kožní bariéře s imunitní dysfunkcí kolonizovány bakterií *Staphylococcus aureus*, produkující enterotoxin. Stafylokokový enterotoxin zvyšuje proliferaci maligních T buněk a vytváří maligní inflamaci. Tuto teorii podporuje série studií, které ukazují, že antibiotická léčba vede nejen k eliminaci infekce *Staphylococcus aureus*, ale je spojena i se významným klinickým zlepšením u většiny kolonizovaných pacientů. U některých pacientů má antibiotická léčba za výsledek kompletní klinickou odpověď [8].

### Léčba mycosis fungoides

Management léčby je multidisciplinární. Výběr léčby závisí především na rozsahu onemocnění, ale také na celkovém stavu pacienta, jeho přání a dostupnosti léčby.

**Terapie cílená na kůži (skin-directed therapy – SDT)** je aplikována u časných stadií MF (IA–IIA). Prognóza je příznivá u SDT jako první linie léčby. Kompletní remise (complete remission – CR) je dlouhá, ale kurabilita onemocnění je nejistá.

**Systémová léčba** je především indikována jako samostatná, ev. v kombinaci většinou s celotělovým ozářením kůže elektronovým svazkem, (total skin electron irradiation – TSEI) u pokročilejších MF (stadium IIB–IVB), léčba je často refrakterní a prognóza nepříznivá. Proto se také používá jako léčba konsolidační k udržení dobrého efektu základní léčby (např. po TSEI) anebo v kombinaci zejména u relapsů MF.

Revidovaná guidelines společnosti International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) a Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) shrnula v roce 2010 léčebné optimum pro MF/SS do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [9].

### Zhodnocení pacienta, stanovení TNMB a prognózy

- Posouzení prognózy: příznivá je u limitovaného onemocnění MF (riziko pro progresi onemocnění v 5 letech u T1 10 %, u T2 22 %, u T3 48 % a T4 56 %), SS je spojen se špatnou prognózou.

### Terapie cílená na kůži

- Topické kortikosteroidy III. a IV. třídy s okluzní fólií – nejběžnější léčba u časných MF (CR u T1 63 %, u T2 25 %), slouží také jako přídavek k jiné topické nebo systémové léčbě u všech stadií.
- Topický nitrogen mustard (mechlorethamin hydrochlorid – NH2) a fototerapie (ultraviolet B 311–312 nm nebo 290–320 nm) mají podobnou úspěšnost u časných stadií MF. NH2 indukuje CR ve 30–60 %, relaps nastane spolehlivě.

- Fototerapie s psoralenem – PUVA (8-methoxypsoralen p.o. a ultraviolet A 320–400 nm), kdy se využívá fotosenzibilizujících účinků psoralenů. CR až 71,4 % u časných stadií, u T3 a T4 je efekt menší.
- TSEI se standardní dávkou 30–36 Gy za 8–10 týdnů je efektivní léčba u refrakterní nebo relabující MF (plaky nebo tumory), je spojeno s kožní toxicitou. CR u T2 75 %, u T3 47 % trvání odpovědi je limitováno – medián 29 a 9 měsíců u T2 a T3. Duvic [10] udává, že TSEI nabízí možnost kurability (CR 84 % a OS v 10 letech 46 %), zejména u pacientů s T2. Nízkodávková TSEI 10 Gy, CR a trvání odpovědi závisí na výšce dávky (5–10 Gy: 16 %, 10–20 Gy: 35 %, 20–30 Gy: 34 %,  $>$  30 Gy: 62 %), minimální vedlejší účinky. Lokální radioterapie je vysoce efektivní pro lokalizovanou MF T1a. Pro lokalizované tumory či ulcerované, krvácející nebo bolestivé léze jednorázově nebo ve dvou frakcích pod celkem 7–8 Gy s CR  $>$  90 %. Dávkování se liší v různých pracích, frakcionovaná dávka je doporučena pro solitární lézi 20–24 Gy, pro efektivní paliaci (izolované plaky a tumory)  $2 \times 4$  Gy [11].

### Systémová terapie

- Bexaroten je více účinný v počátcích onemocnění, často je používán u refrakterního onemocnění všech stadií nebo u pokročilých kožních lymfomů, poměr rizik celková odezva (overall response – OR) je 44–67 % s různou délkou trvání (1–25 měsíců).
- Interferony (IFN) jsou často používány v první linii monoterapie u pokročilých MF a také jsou používány v nízkých dávkách v kombinaci s topickou léčbou. IFN $\alpha$  vykazuje úspěšnost ve všech stadiích, OR 29–80 % a CR 4–41 %, úspěšnější je u časných stadií MF.
- Vorinostat nebo romidepsin (inhibitory histondeacetylázy) vykazují efekt v monoterapii u MF s postižením kůže, uzlin nebo SS, OR 24–36 %.
- Alemtuzumab je humanizovaná rekombinační IgG1 monoklonální protilátka efektivní u erythrodermy MF/SS s OR 86–100 %.
- Brentuximab vedotin – protilátka proti CD30. U MF s expresí CD30 byla nalezena odpověď v 70 % [11].

- Denileukin diftotox (toxin difterie) může být podán u recidivujících nebo perzistentních CTCL, u kterých je  $\geq 20\%$  exprese CD25, odpověď na léčbu podle aplikované dávky OR 24,2–36 %, medián trvání 7 měsíců.

Chemoterapie je obecně rezervována pro refrakterní nebo rychle progredující pokročilé onemocnění MF. Jako nejefektivnější kombinace byly hodnoceny CVP (cyklofosamid – CFA, vincristin – VCR, prednison) a COP-Bleo (CFA, VCR, prednison, bleomycin) speciálně tam, kde byla ložiska na kůži schopna dosáhnout CR po SDT, zvláště po TSEI. Nízkodávkový methotrexát u refrakterního onemocnění má OR ve 33–59 %, ve vyšších dávkách až 82 %, toxicita především gastrointestinální a hematologická.

- Allogenní transplantace kmenových buněk je rezervována pro pokročilé a refrakterní onemocnění MF s graft-versus-tumor efektem a může mít i kurativní potenciál u MF [12].
- Extrakorporální fototerapie (buňky jsou po separaci a přidání psoralenu ozařovány mimo tělo a potom navráceny zpět do oběhu) je primárně efektivní u erythrodermie CTCL a SS.

### Kombinace TSEI a jiné léčby

U pokročilého onemocnění je možné použít kombinace TSEI a celotělového ozařování (total body irradiation – TBI) [13] nebo polotělového ozařování (hemi-body irradiation – HBI) nebo regionálního ozařování lymfatických uzlin [14]. S výhodou se používá kombinace TSEI s následnou aplikací IFN $\alpha$ , bexaroten v kombinaci s fototerapií, s IFN $\alpha$  a radioterapií [15], retinoidy kombinovaně s TSEI [16].

Záření má cytotoxický efekt způsobený poškozením DNA, zatímco retinoidy modulují buněčné funkce, modifikují imunitu a alterují expresi genů. Kombinace záření a jiné léčebné metody může mít synergický nebo aditivní léčebný efekt. Samozřejmě kombinace léčby může zvýšit toxicitu.

Refrakterní onemocnění je v případě, že na speciální léčbu nereaguje žádnou, ev. jen minimální odpovědí. Onemocnění není považováno za refrak-

terní v případě relapsu po úspěšné léčbě a léčbu je ev. možné zopakovat.

### Radiobiologie

Maligní T lymfocyty MF a SS patří mezi nejvíce radiosenzitivní buňky [17]. Tato radiosenzitivita je stejná jako u normálních T a B lymfocytů. Lineárně kvadratický model ukazuje na významný počet zabitých buněk, poměr  $\alpha/\beta > 10$ . Toto zjištění umožňuje u MF protražované ozařovací schéma, což zlepšuje terapeutický poměr, tj. poškození nádorových buněk v poměru k poškozeným zdravým buňkám. Umožňuje kontrolu tumoru při minimálním poškození zdravých tkání. Ukazuje se, že buňky MF mají malou schopnost reparace ze subletálního poškození a pauza v léčbě umožní reparaci zdravé tkáně. Onemocnění je v současné době, navzdory vysoké radiosenzitivitě, nevléčitelné. Prognóza pacientů závisí především na klinickém stadiu. Pětileté OS: stadium IIB: 40–65 %, III: 45–57 %, IVA: 15–40 % [2].

### Metoda a pacienti

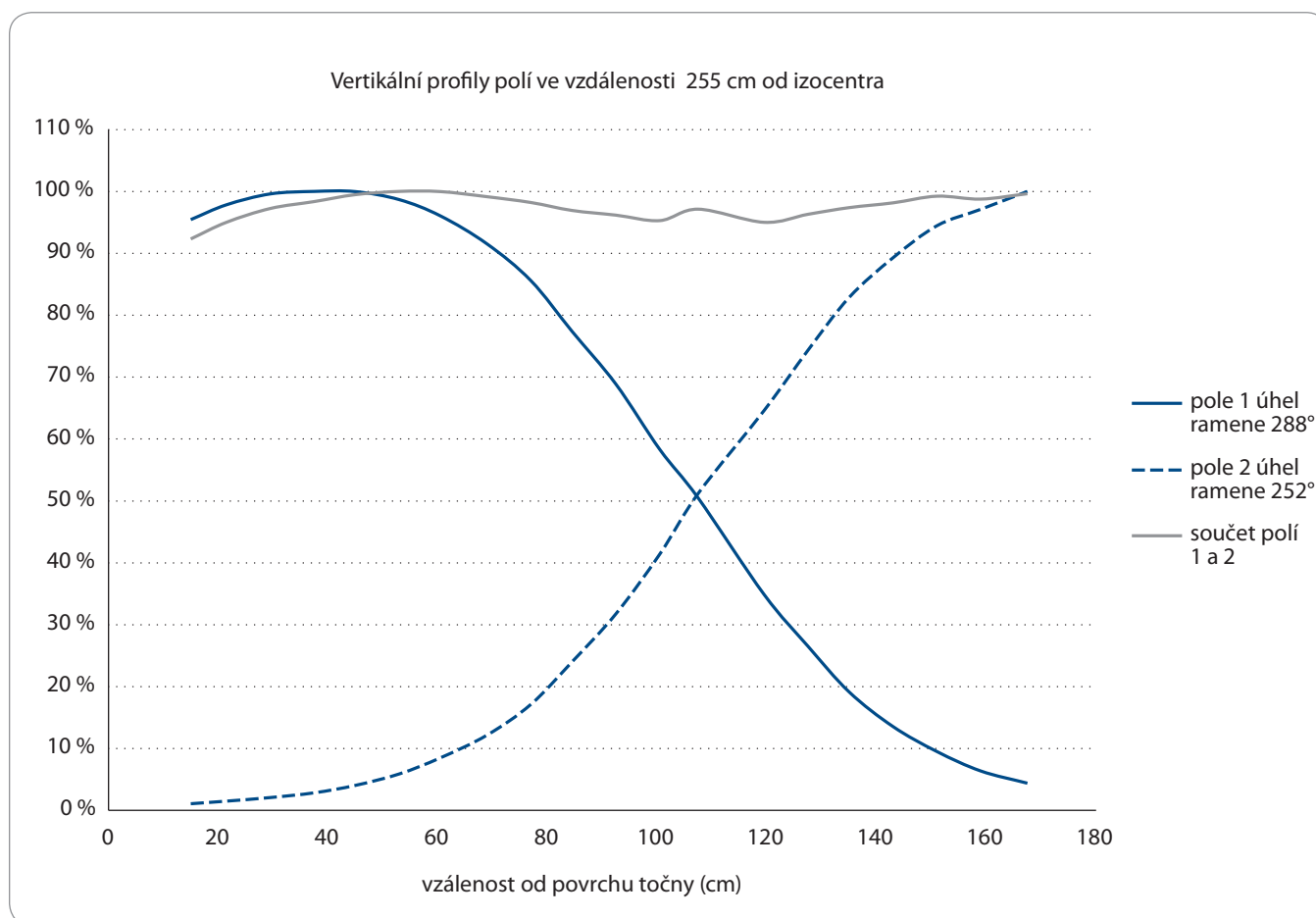
Radioterapie zůstává jednou z nejefektivnějších léčebných strategií u časných stadií i pokročilejších kožních forem MF, patří do SDT a kromě lokálního ozařování solitárních ložisek se jedná o TSEI. Onemocnění MF často postihuje velké plochy kůže těla a je potřebné ozařit kůži celého těla. Optimální je použít svazek elektronového záření, kterým dodáme dávku do kůže, a potom následuje rychlý dávkový pokles, takže nepoškodíme zdravé tkáně hlouběji pod kůži. Ozařovací technika TSEI je technicky velice náročná, vyvinutá k ozaření kůže celého těla u MF. Vyžaduje lineární urychlovač s adekvátní energií elektronového záření (4–9 MeV, nejčastěji 6 MeV) s vysokým dávkovým příkonem. Zvýšené nároky jsou také na ozařovnu, aby se mohlo dosáhnout velké vzdálenosti kůže od zdroje (source-skin distance – SSD), tj. 3,5–8 m. TSEI klade vysoké nároky především na fyzikální a dozimetrické zázemí (termoluminiscenční dozimetrie (TLD) s možností vyhodnocování). Vyžaduje pracoviště s týmem zkušených fyziků, dozimetristů, techniků, ale i lékařů, radiologických asistentů a zdravotních sester.

Velkoplošné ozaření kůže celého těla [2] bylo poprvé použito v roce 1950, kdy Trump JG poprvé ozařil dva pacienty s MF elektronovým svazkem na motorizovaném ozařovacím stole [6], a poprvé bylo popsáno v roce 1953 [12]. Následné výsledky této ozařovací techniky podnítily řadu radioterapeutických center v Evropě, Americe a Kanadě k zahájení TSEI.

V roce 1992 publikoval Freeman CR [1] klinické zkušenosti u 44 pacientů (z let 1981–1989) s T buněčným kožním lymfomem u rotační TSEI techniky vyvinuté v McGillově Univerzitě v Montrealu v roce 1981. V roce 1988 informuje Kumar et al [18] o rotační technice TSEI při použití duálních polí.

Na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., se s ozařováním MF zabýváme od roku 1985. Celotělové ozaření kůže těla jsme prováděli svazkem elektronů energie 6 MeV na betatronu československé výroby. Od roku 1993 jsme s obnovou ozařovačů začali využívat lineárních urychlovačů. Inspiraci jsme našli v publikaci Freemana et al [1]. Náš tehdejší tým fyziků a techniků zajistil výrobu točny pro pacienty a madla upevněného nad točnou ve stropě ozařovny (pacient se vždy střídavě drží rukou madla). Výsledky dozimetrického vyhodnocení dávky na povrchu a v 1 cm pod povrchem na fantomu a ve střední kраниokaudální rovině na povrchu při složení dvou velkých elektronových polí pod úhlem nám dovolilo zahájit rotační techniku TSEI duálních polí v roce 1993. Během let byl komplex točny několikrát upraven, vždy ke zlepšení pohodlí a bezpečnosti pacienta. Postavení pacienta a dávkové vyhodnocení zůstávalo nezměněné. Využíváme elektronové ozaření energie 6 MeV [19,20].

Cílový objem (target volume – TV) TSEI techniky: primárním TV je epidermis, dermis a struktury adnex. Vzhledem k tvarům a anatomii lidského těla je jisté, že nemůže dojít k homogennímu ozaření TV. Heterogenita dávky v TV může být minimalizována použitím více polí (stanfordská technika dynamická šesti duálních polí) anebo naopak rotační technikou jednoho velkého pole (Freemanova technika McGillovy Univerzity



**Graf 1. Homogenita dávky rotační techniky duálních polí celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem na povrchu válcového fantomu při vzdálenosti kůže od zdroje 355 cm je  $\pm 10\%$  (vlastní naměřená data: Králová D et al, ONO Nemocnice České Budějovice, a.s.).**

v Montrealu) nebo dvěma velkými duálními poli.

Další způsob, jak zhomogenizovat dávku v TV, je dosycení poddávkových oblastí (patch treatment) a naopak po dosažení požadované dávky stínit oblasti, které mají, vzhledem k anatomii lidského těla, vyšší dávku. Ložiska MF na kůži mohou mít různou výšku (tloušťku), a proto je vhodné dosycení reziduálních ložisek (boost treatment) před ukončením nebo po ukončení velkoplošného ozáření kůže.

Distribuce hloubkové dávky závisí na několika faktorech: energii elektronového záření, ozařovací technice a použití bolusu. Při statické technice se uplatňuje „build up effect“ a maximální dávka je pod povrchem, proto některá pracoviště používají jako bolus polykarbonovou desku umístěnou před kůží těla pacienta, aby maximální dávka byla na

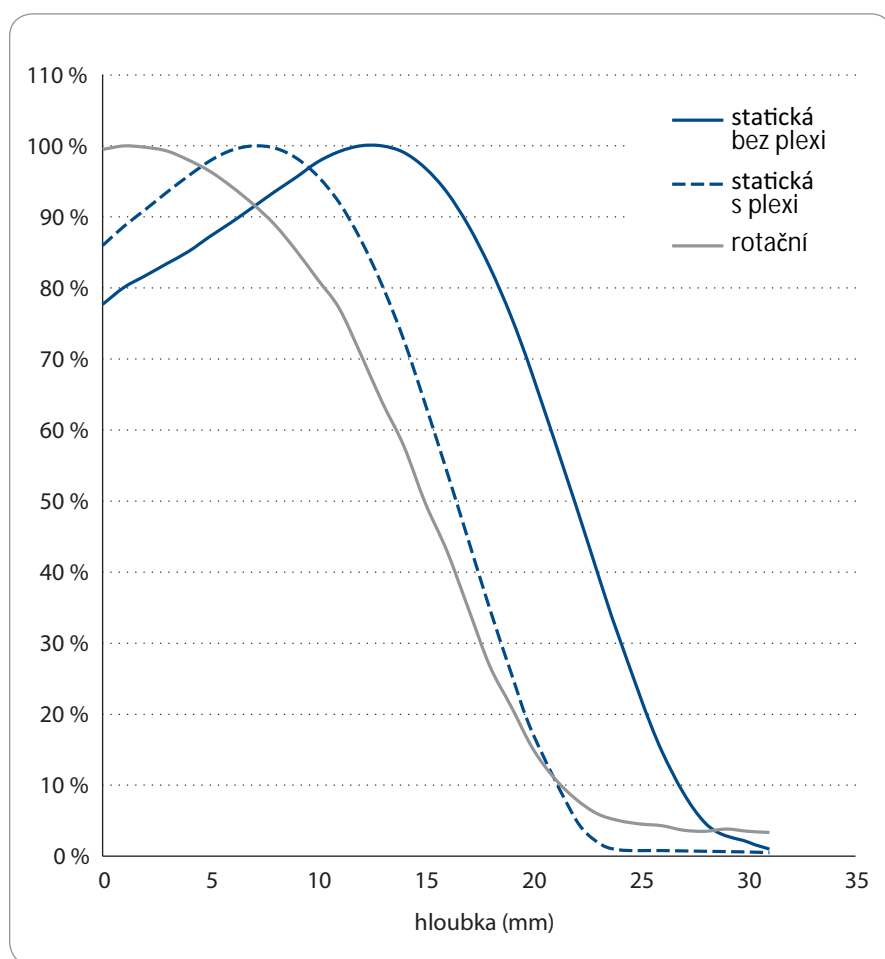
povrchu kůže [21]. Rotační technikou dosáhneme maximální dávky na povrchu kůže.

Cílem TSEI je zajistit dostatečnou a co nejvíce homogenní dávku v cílovém objemu (v kůži celého těla), která zaručí dlouhodobé klinické výsledky, minimální toxicitu a možnost retreatmentu v případě potřeby. Homogenitu dávky u rotační techniky TSEI jednoho velkého pole vyhodnotili v McGillově Univerzitě na  $\pm 10\%$  [1]. Homogenita dávky u rotační techniky TSEI duálními poli na našem pracovišti je  $\pm 10\%$  (graf 1). Nejmenší dobrá je homogenita u statické techniky (dvě pole, ale i dvě duální pole), kdy maximální dávky jsou na okrajových oblincích těla, kde vznikají jako pozdní změny teleangiektázie, tzv. lampasy. Při stanfordské technice šesti polí by měla být 80% izodóza  $\geq 4$  mm pod povrchem kůže a 20% izodóza  $< 20$  mm od kožního

povrchu [6]. Při rotační technice je maximální dávka na povrchu. Dávka od povrchu do 5 až 10 mm se pohybuje od 100 do 96 až 81 % (data Onkologického oddělení Nemocnice Č. Budějovice, a.s.) (graf 2).

Vzhledem k rozložení dávky záření při TSEI se neočekává systémová toxicita, při dodržování minimální kontaminace elektronového svazku X zářením. Povolena dávka X záření v elektronovém svazku je 0,7 Gy za celou sérii záření TSEI. Na našem pracovišti je na současném lineárním urachlovači TrueBeam ve 100 cm v elektronovém svazku 6 MeV kontaminace fotony 0,5 %, ve 355 cm 1,0 %.

Ve dvou recentních publikacích bylo popsáno po TSEI snížení počtu maligních T lymfocytů v periferní krvi [22]. Ve skupině, která vykazovala odpověď na kůži, mělo 67 % pacientů i odpověď



**Graf 2. Hloubkové křivky pro statickou a rotační techniku celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem.**

v periferní krvi. Na našem pracovišti měl pacient se SS ozářený rotační technikou TSEI 36 Gy s týdenním timingem před zahájením léčby 12 % maligních T lymfocytů v periferní krvi a po ukončení ozáření poklesly maligní T lymfocyty v periferní krvi na 1 %. Systémová léčba, která byla před TSEI, při níž stoupaly hodnoty maligních lymfocytů v krvi, byla po dobu TSEI ponechána.

#### Dozimetrie u TSEI

K posouzení povrchové dávky v různých lokalitách se provádí monitoring, nejčastěji pomocí termoluminiscenční dozimetrie (TLD), někdy filmové dozimetrie. Monitoring dávky na různých částech těla slouží k vyhodnocení poddávkování nebo předávkování a provádí se opakovaně v průběhu TSEI.

Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., používáme

rutinně TLD u každého pacienta z několika důvodů:

- Hned při prvním ozáření rotační (ev. i statickou) TSEI vyhodnocujeme dávku na kůži ve třech bodech na střední vertikální linii těla (AP i PA). Vzhledem k tomu, že pacienti jsou obézní, ale i asteničtí, nám tyto výsledky slouží k posouzení a ev. upřesnění aplikované dávky. Toto měření provádíme při první a druhé frakci záření, protože pacient v postavení baletky střídá postavení nohou a rukou.
- Při následných frakcích standardně provádíme měření i v samostatných oblastech (temeno, strany krku, axily, submammární oblast u žen, pod pendulujícím břichem, intergluteálně, vnitřní horní plochy stehen) a v oblastech s pravděpodobnou vyšší dávkou (prsty rukou a nohou, rizikový je i velký nos, dolní ret a ev. i lokty), a to vždy

v obou postaveních pacienta. Tyto výsledky slouží k propočtu dávky k dosycení poddávkových oblastí po dokončení rotační nebo statické TSEI. Podle výsledků vyšších dávek a nálezů ložisek MF v těchto oblastech dáváme pacientovi od určité dávky ke stínění kůže olověné rukavice (tři velikosti) a olověné boty (tři velikosti).

- U větších tumorů nebo velkých plaků, kde po dokončení TSEI zůstává reziduum, nám výsledky dozimetrického hodnocení pomáhají posoudit celkovou dávku při jejich dosycení.
- Individuálně provádíme měření v průběhu TSEI u atypicky uložených ložisek (na očních víčkách, v oblasti anogenitální, paraanálně atd.).
- Výsledky jsou součástí dokumentace pacienta.

#### Ozařovací pole

Technika TSEI může být realizována pomocí velkých polí – jedno pole, dvě až šest polí. Abychom mohli dosáhnout velkého pole, musíme použít velkého SSD.

#### SSD

Optimální SSD u ozařovací techniky TSEI je mezi 3–8 m. Při SSD < 3 m je problematické získat homogenní pokrytí TV dávkou záření a dodržet limit fotonové kontaminace. Při SSD > 8 m se významně zvyšuje čas pro frakci záření [4]. Ozařovny jsou projektovány pro klasickou radioterapii, a proto je často obtížné dodržet SSD 3 m, a to vzhledem k velikosti ozařovny a umístění lineárního ozařovače v ozařovně. SSD na našem pracovišti je 355 cm.

#### Ozařovací poloha

Ozařovací poloha pacienta je různá a závisí na ozařovací technice. V každém případě je důležité, aby záhyby kůže byly co nejvíce vyrovnané, a lokality, které jsou normálně špatně přístupné, se staly pro elektronové záření přístupnější. Každá ze základních ozařovacích technik TSEI má speciální ozařovací polohu pacienta. Technika stanfordské univerzity (dynamická technika) vyžaduje stojícího pacienta, který mění během 2 dní 6x postavení rukou a nohou – postavení „harlekýna“, při translační technice je pacient v poloze na zádech a na břiše.



Na radioterapeutickém pracovišti Nemocnice České Budějovice, a. s., využíváme statickou techniku jen u pacientů starších a slabých, kteří by nezvládli rotační techniku. Pacient stojí na točně a má rozkročené nohy (stojí stabilně v zakreslené poloze nohou na točně) a rukama se drží madel, která jsou umístěna na ochranné stěně kolem točny. Ozařuje se duálními poli zepředu a zezadu, pole mají stabilní úhel: 288° pro horní pole a 252° pro dolní pole (obr. 1).

Při rotační duální technice stojí pacient na točně rozkročený, s denním střídáním postavení nohou zakreslených na desce točny a současně se střídáním uchopení jedné ruky madla, které je upevněno ve stropě ozařovny, tedy v postavení „baletky“ (obr. 2). Pacient rotuje na točně, která se automaticky uvede do provozu a ukončuje rotaci se zahájením a ukončením záření. Pacient rotuje konstantní rychlostí 4 ot/min kolem své vertikální osy. Ozáření je postupně dvěma divergentními velkými poli, jejich úhly (288° a 252°) dovolí homogenní ozáření v celé délce pacienta v jedné frakci záření. Rotační technika, navzdory výhodám ve srovnání se stanfordskou technikou TSEI, je méně používaná.

#### Výhody rotační TSEI

- 100% dávka na povrchu kůže, rychlý pokles dávky po 2 cm;
- toxicita léčby se neprojevuje u vnitřních orgánů;
- trvání jedné frakce (léčebný čas) je relativně krátké (4 + 4 min);
- nastavení pacienta je jednoduché a dobře reprodukovatelné.

#### Patch treatment („patching“)

Monitoring dávky v průběhu TSEI na různých částech těla slouží k vyhodnocení poddávkování nebo předávkování. Patch treatment by měly zvýšit dávku v samostínících oblastech asi na 24–26 Gy [23]. Na našem pracovišti je na plosky nohou bez ložisek MF aplikována nízká dávka (10 Gy/týden), v případě ložisek na ploskách 20 Gy/2 týdny, u masivního postižení plosek aplikujeme dávky  $\geq 20$  Gy, v případě rezidua MF se provádí boost treatment na reziduální onemocnění. Nohy pacienta fixujeme individuálně vytvořeným fixačním



**Obr. 1.** Pacientka s mycosis fungoides T4 v ozařovací poloze při statické technice celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem (TSEI) při dávce 14 Gy. Vzhledem k velmi omezené pohyblivosti a nestabilitě pacientky byly poprvé použity fixační popruhy k zajištění bezpečnosti. Bez nich by pacientka ani statickou techniku TSEI vůbec nezvládla.

zařízením z polystyrenové desky s otvory přesně vytvarovanými a podle nich se vytváří speciální rámeček pro elektronové pole. Ozařování ostatních poddávkových oblastí provádíme také u ležícího pacienta na ozařovacím stole speciálně vytvořenými rámečky individuálně u každého pacienta na podkladě dozimetrických údajů. Složitější je dosycování oblasti anogenitální a vnitřní plochy horní části stehen, kdy používáme polohu „à la vache“, při které se na simulátoru vytvoří tvarované pole zaujímající anogenitální oblast s perineem, dále intergluteální a subgluteální ob-



**Obr. 2.** Pacient v postavení „baletky“ při rotační technice duálních polí celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem na točně.



**Obr. 3.** Bolestivé tumorózní postižení nohy pacienta (vč. plosky) – pacient nemohl stát.

last s vnitřní plochou horní části stehen. Jde o velké tvarované pole, kdy je nutné použít větší SSD (120 cm). „Frog position“ je především pro pacientky s nálezem v oblasti zevního genitálu. U všech lokalit patch treatment používáme elektronového záření energie 6 MeV.

Publikovaná data desetiletých výsledků z Hamiltonovy, Yalské a Stanfordské univerzity ukazují na 10–20% zlepšení přežití bez progresu (progression free survival – PFS) v případě patch treatment [4].

### Boost treatment („boosting“)

Po dosažení plánované dávky TSEI, podle pokročilosti MF, mohou na kůži pacienta zůstat reziduální ložiska MF, většinou zmenšené tumory. Výhodné je reziduum vyhodnotit s odstupem od ukončení TSEI, protože ústup onemocnění je někdy dosti pozvolný. Literatura uvádí 0,9–2,7 měsíce. Stanfordská guidelines [24] a guidelines International Lymphoma Radiation Oncology Group doporučují u velkých tumorů boostování před TSEI [25]. Důvodem je snížení velikosti tumoru a při TSEI i prozáření spodiny tumoru.

Na našem pracovišti jsme zahájili boost ve výjimečných případech před zahájením TSEI. Důvodem byly potíže pacienta:

- bolestivé tumorózní postižení nohy pacienta (vč. plosky) – pacient nemohl stát (obr. 3);
- tumorózní krvácivé postižení MF kůže prstů ruky nebo jinde na kůži pacienta;
- rychle progredující velké tumorózní postižení MF v oblasti obličeje v blízkosti očí.

Podle našich zkušeností musí být volba dávky pro boost předcházející TSEI uvážlivá a spíše nižší v závislosti na výšce a lokalizaci tumoru a celkové plánované dávce TSEI. O velikosti dávky pro boost treatment rozhodujeme podle aplikované dávky TSEI na tumor (výsledky TLD) a výšky tumorózního rezidua. Pro boost treatment používáme elektronové záření energie 6 MeV, ale i rentgenové záření, a to v závislosti na lokalitě, velikosti a tvaru tumoru. Nejproblematictější jsou reziduální tumory v anogenitální oblasti, relativně nepřístupné, v nerovném terénu a v oblasti, kde můžeme očekávat větší poiradiační reakci [26].

### Stínění v průběhu TSEI

Většina pracovišť provádí od počátku ozařování stínění předního očního segmentu z důvodů vysoké radiosenzitivity očních

čoček. Speciální wolframové stínění – konkávní wolframový vrchlík pokrytý keramikou – zavádíme pod oční víčka v lokální anestezii spojivkového vaku ke stínění předního očního segmentu.

Z důvodů anatomie a charakteristiky spádové křivky elektronového záření jsou vyšší dávky při TSEI naměřeny především na akrálních částech těla. Ke stínění těchto lokalit přistupujeme podle naměřené dávky a v průběhu TSEI používáme Pb rukavice a Pb boty; ke stínění střední části obličeje orbitovou fixační masku s vytvarovaným Pb plátem a ke stínění penisu a skrota Pb suspenzor.

### Dávka a čas

Frakcionace se na jednotlivých pracovištích liší, a to jak dávkou pro frakci, tak dávkou za týden a celkovou dávkou. Dávka a čas jsou nejvíce variabilními veličinami u používaných TSEI technik. V současné době je stále dávkovým standardem 30–36 Gy a doba celkové aplikace TSEI je doporučována 6–10 týdnů. V poslední době probíhají studie s nízkými dávkami, tedy celkovou dávkou 10–12 Gy nebo  $\geq 30$  Gy. Náhledy na dávku celkovou, ale i jednotlivou jsou různé a v průběhu času se mění.

Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., používáme jak u techniky TSEI rotační, tak statické dávku pro frakci 2 Gy při pěti frakcích za týden při plánované dávce 30–36 Gy. Poiradiační erytém si vynutil většinou kolem druhého týdne ozařování přerušeni na jeden či více týdnů. Od roku 2014 plánujeme TSEI v týdenních blocích, tzv. week timing, tj. první týden se ozařuje, druhý týden je pauza. Tímto timingem se vyhneme vynucenému nepravidelnému přerušování TSEI, protože poiradiační nežádoucí časné účinky jsou mírné a klasicky popisované reakce na kůži jsou zcela minimální, ve 20–30 %. Pacienti ze vzdálených míst pobývají jeden týden v nemocnici a druhý týden doma, což prospívá i jejich psychice. Zlepšuje se kvalita života pacienta a lékař může lépe odečíst odpověď MF na záření. Plánovaná dávka je 30–36 Gy, aktuální (reálná) dávka je v závislosti na rozsahu a odpovědi MF.

Protrahovanou léčbou TSEI ať nízkou dávkou pro frakci, nebo sníženým počtem frakcí/týden, anebo kombinací obojího či týdenním timingem nesnižujeme efekt léčby, ale signifikantně redukuje časnou a pozdní toxicitu zdravotních tkání. Důvodem je radiobiologie maligních lymfocytů.

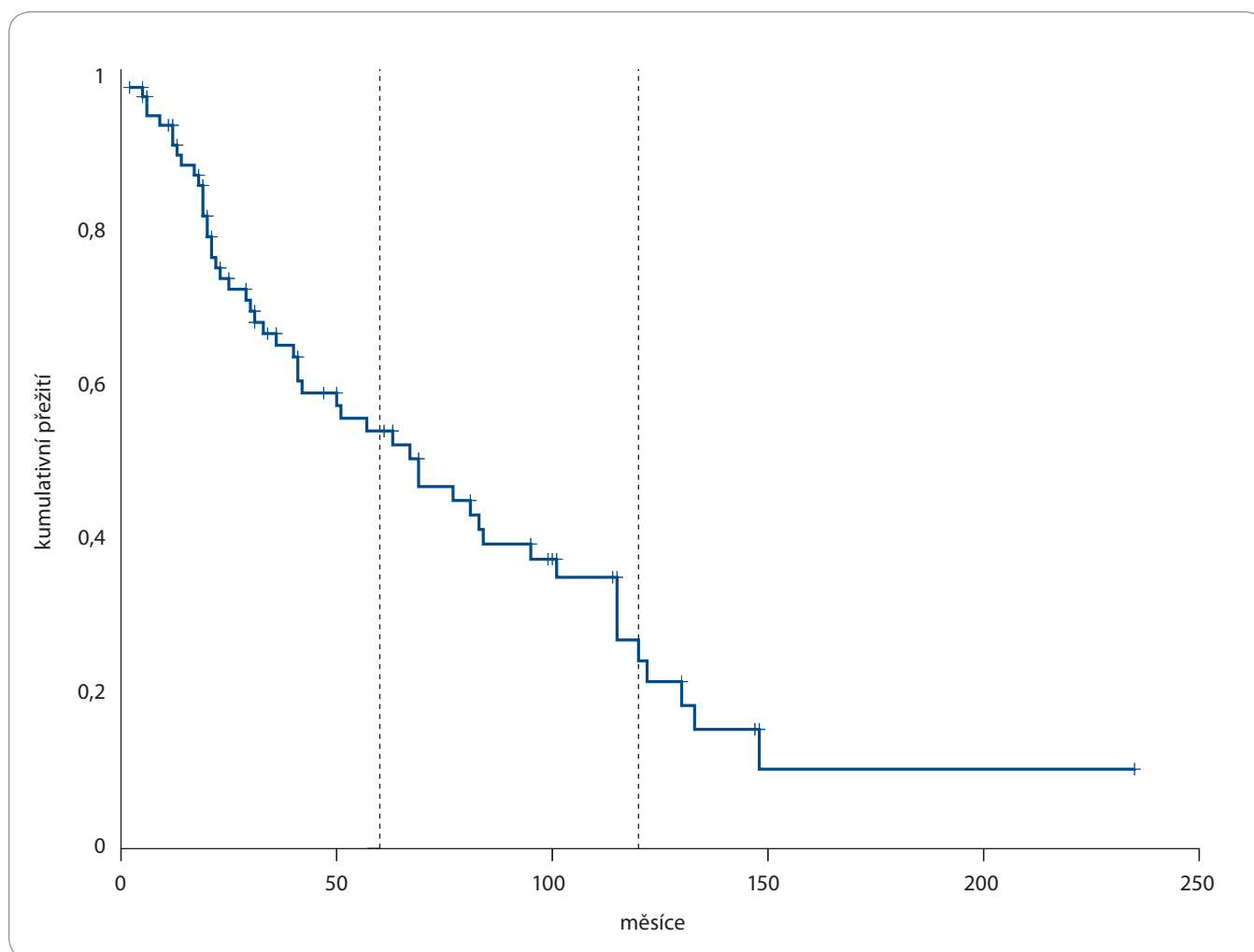
### Toxicita TSEI

Výsledkem výšky aplikované dávky TSEI je léčebný efekt a toxicita záření, tj. čím vyšší je dávka, tím lepší je výsledek léčby, a s výškou dávky obecně rostou i vedlejší účinky záření. A naopak. Snaha radioterapeuta je získat dobrý efekt léčby a minimalizovat nežádoucí účinky záření. Jaké jsou možnosti?

- Zajistit co největší homogenitu adekvátní dávky – v průběhu TSEI stínit oblasti s vyšší dávkou, po ukončení TSEI dosytit poddávkovou oblastí a dosytit ev. reziduální ložiska MF. Samozřejmě je od počátku stínit oční čočky.
- Využít radiobiologie maligních T lymfocytů, protrahovat ozařovací schéma.

Nežádoucí účinky TSEI jsou časné a pozdní a vždy se týkají kůže a kožních adnex. Nevýhodou TSEI jsou při dávkách kolem 20 Gy a více reverzibilní časné reakce. Na kůži vzniká dermatitis erythematosá až dermatitis bulosa. Alopecie je při dávce  $> 25$  Gy většinou ireverzibilní, onycholýza je reverzibilní a objevuje se asi za 4–6 týdnů od ukončení TSEI, konjunktivitida je často spojena s aplikací stínicího plátku pod oční víčka.

Jako pozdní reakce se objevuje ireverzibilní suchá dermatitida, někdy s teleangiectaziemi. V místech patch a plaků pozorujeme občas významnější pigmentace či jiné barevné změny, v místech tumorů či velkých plaků jsou často depigmentace nebo stříbrné jizvy. U malého počtu pacientů se mohou očekávat radiačně indukovaná milia a epidermální inkluzní cysty. Může se objevit hypo- či anhidrosis, občas u mužů gynekomastie [6]. Při vyšších dávkách TSEI, v místech, kde má kvůli anatomii lidského těla pacient vyšší dávku (především akra), se kromě výše uvedených poiradiačních reakcí může objevit i fibróza, ev. i ložisko poiradiační nekrózy. Jako velmi



**Graf 3. Hodnocení 5letého a 10letého přežití (celkové přežití – overall survival) v celém souboru pacientů (n = 85): 53,5 % a 26,8 %.**

pozdní efekt se hodnotí sekundární malignity kůže (bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom).

Toxicitu TSEI na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., musíme rozdělit do dvou skupin. U první skupiny (56/85 (66 %), pacientů při rotační či statické TSEI (s 30–40 Gy) bylo vynucené přerušování léčby závislé na délce trvání reakce. I pozdní reakce v této skupině byly významnější (poiradiační fibrózy, ojediněle i dlouhé hojení poiradiačních ulcerací). U druhé skupiny 29/85 (34 %) pacientů byla split technika plánovaná. Díky týdennímu timingu od roku 2014 nedošlo k intenzivnímu erytému a mokvání, časné reakce byly mírné a jen lokální, toxicita na kůži (časná i pozdní) se snížila asi na 20–30 %. Reverzibilní onycholýza je stále ve 100 % [20].

#### Péče o kůži

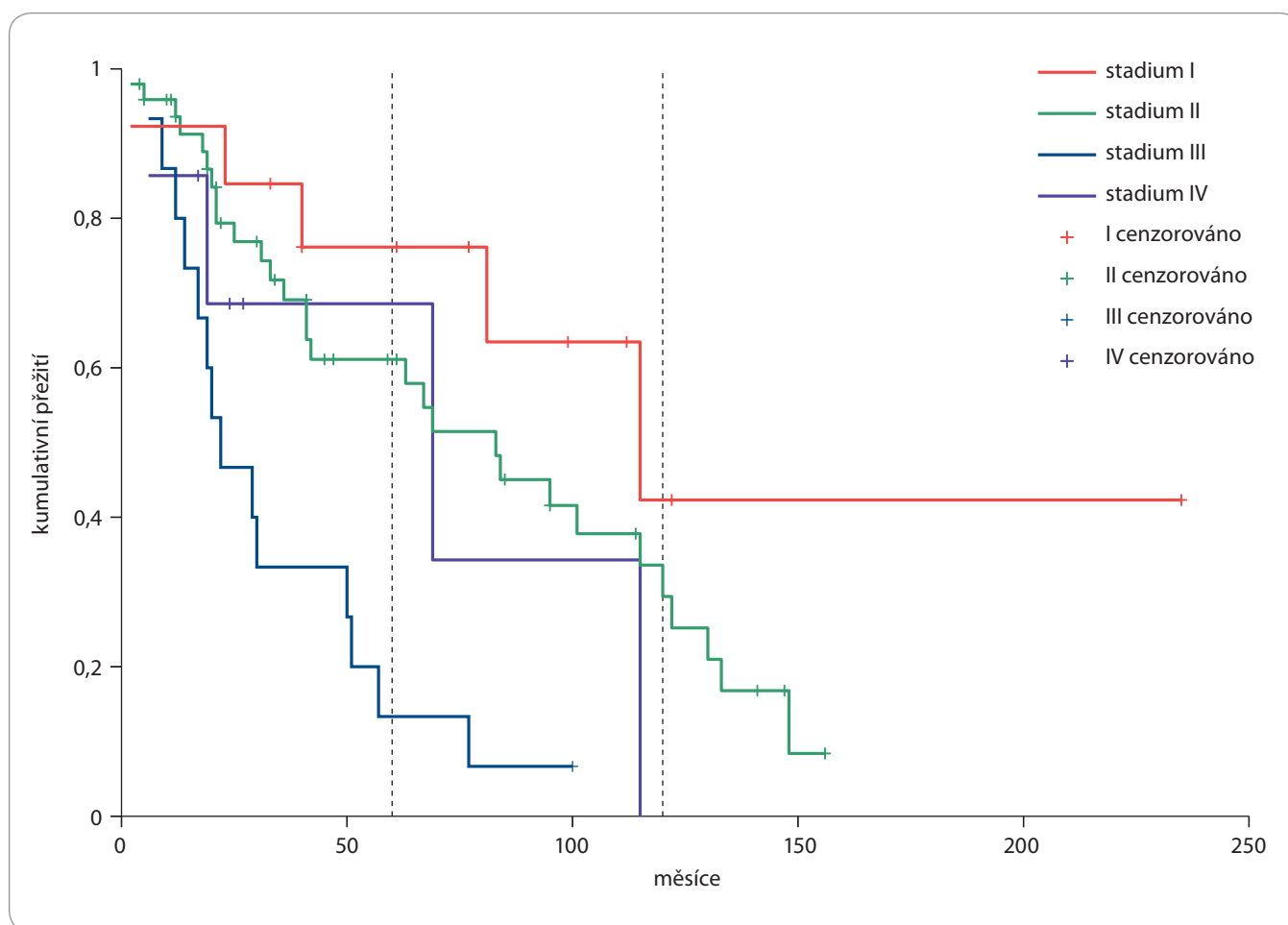
U všech pacientů s MF je důležitá péče o kůži v průběhu léčby TSEI a po ní, ale i při jiné aplikované léčbě. Především jde o zabránění anebo likvidaci infekce zejména v ložiscích MF, opakované stěry z ložisek a podle citlivosti a kultivace nasazení antibiotik (ATB). Nejčastějším patogenem je *Staphylococcus aureus*, který kolonizuje kůži u pacientů s MF. Kolonizace je nejvýznamnější u erytrodermy MF/SS. Není vhodné podcenit péči o kůži, neboť následná sepse je potom častá a mnohdy i smrtelná. Infekce v kožních ložiscích způsobuje bolest, sekreci, ložiska se nehojí, svědí, pacienti se škrábou a infekci si přenáší na další místa, vytváří se další infikovaná ložiska. U našich pacientů používáme částečnou „whirlpool“ terapii. Sprcha, zejména u erytrodermie, redukuje bakteriální kolonizaci,

snižuje inflamaci, čistí rané plochy, odstraňuje odumřelou kůži. Pacient je následně zabalen do prostěradla a na lůžku je kůže ošetřena 2% ung. argenti sulfathiazoli. Spolu s ATB p.o. či i.v. (dle K+C) byla tímto způsobem infekce či sepse v posledních letech vždy zvládnuta.

#### Výsledky

##### Charakteristika souboru

Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., bylo v letech 1993–2020 léčeno celkem 88 pacientů, kteří obdrželi TSEI. Statická technika TSEI byla použita u 12 pacientů (13,7 %), rotační u 76 pacientů (86,3 %). V souboru bylo 62 mužů (70 %) a 26 žen (30 %), průměrný věk byl 62 let, medián 63 (34–85) let. Histologicky se jednalo v 94 % o MF (n = 83), CTCL (n = 2) a leukemii (n = 3). TNMB: stadium I: 13 (15,3 %),



**Graf 4.** Celkové přežití v 5 a 10 letech dle TNMB (n = 85). Stadium I 76,2 % a 42,5 %, stadium II 61,2 % a 33,6 %, stadium III 13,4 % a 0 %, stadium IV 68,6 % a 0 %.

TNMB – nádor, uzlina, metastáza, krev

II: 49 (57,7 %), III: 16 (18,8 %), IV: 7 (8,2 %). Všech 85 pacientů (MF: n = 83, CTCL: n = 2) mělo plánovanou dávku 30–36 Gy, aplikovaná dávka byla podle rozsahu a odpovědi onemocnění, ev. podle stavu pacienta a poiradiační reakce: 8–19 Gy 2×, 20–29 Gy 8×, 30–36 Gy 42×, 37–40 Gy 32× a 44 Gy 1×. Patch treatment byl proveden u 100 % pacientů s dokončeným TSEI, boost treatment pouze u pacientů s reziduálními ložisky MF.

### Výsledky

Pacienti s dávkou TSEI  $\geq$  30 Gy měli 100% CR. OS v souboru 85 pacientů bylo 53,5 % v 5 letech a 26,8 % v 10 letech (graf 3).

Přežití v 5 a 10 letech podle rozsahu onemocnění souhlasilo s pokročilostí onemocnění až na stadium IV: stadium I 76,2 % a 42,5 %, stadium II 61,2 %

a 33,6 %, stadium III 13,4 % a 0 %, stadium IV 68,6 % a 0 % (graf 4).

Přežití podle příčiny smrti a vztahu k základnímu onemocnění: ze souboru 85 pacientů žije 33 pacientů (38,8 %), 51,5 % (n = 17) je bez známek MF a 48,5 % (n = 16) se známkami MF. Zemřelo 52 pacientů (61,2 %), 51,9 % (n = 27) na jinou příčinu smrti (IM, duplicitní tumor, embolizace, iktus apod.), z toho 55,6 % (n = 15) bez známek MF a 44,4 % (n = 12) se známkami MF (graf 5). MF byla příčinou smrti u 25 pacientů (48,1 %) (graf 6). CSS v 5 a 10 letech je 73,3% a 40,1% [27]. Statistické hodnocení bylo provedeno metodou Kaplan-Meier.

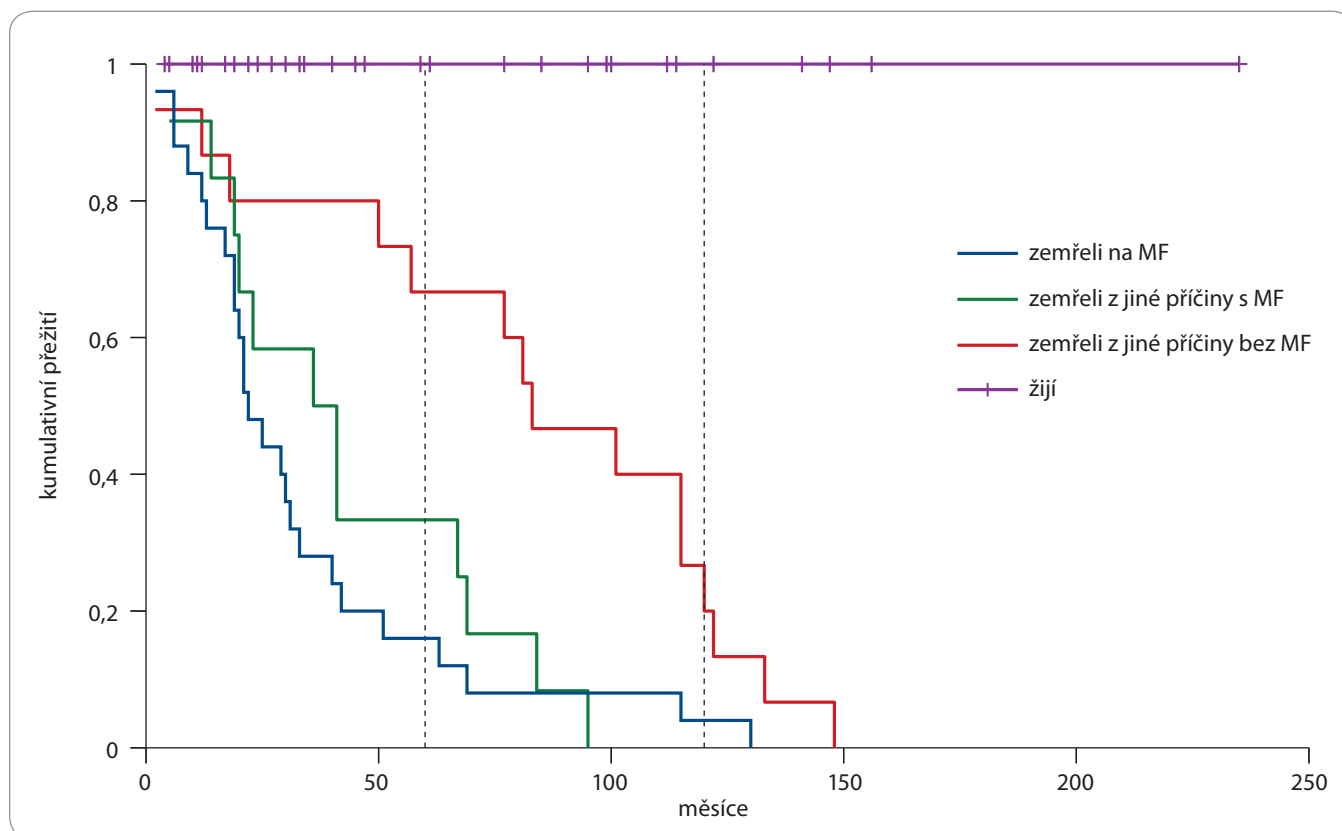
Relaps MF po TSEI v období sledování byl častý, častější u pokročilých stadií, nejčastěji se objevoval ve formě patch nebo plaků s minimální infiltrací. Volbou léčby byly lokální kortikoidy, PUVA či

UVB, v případě jen několika ložisek jsme volili lokální ozáření. Naše snaha byla zajistit i systémovou léčbu, a to v případě, když odpověď na léčbu byla malá, anebo dokonce onemocnění progredovalo. Jednou z možností ovlivnit relaps MF při mnohočetném postižení kůže je retreatment TSEI (reTSEI). Opětovné zopakování TSEI má však jiné podmínky než TSEI v primární léčbě.

### Diskuze

Výhodou TSEI je, že stále zůstává excellentní léčbou MF, vysoký poměr kompletních remisí vede k významnému klinickému efektu, ale OS nemusí být ovlivněno. Pravděpodobnost kompletní remise a jejího trvání závisí na rozsahu onemocnění a aplikované dávce záření, vyšší dávka  $\geq$  30 Gy ve srovnání s nízkodávkovým režimem dosahuje 100% OR





**Graf 5. Celkové přežití podle příčiny smrti a vztahu k základnímu onemocnění (n = 85). Žije 33 pacientů (38,8 %), 51,5 % (n = 17) je bez známek MF a 48,5 % (n = 16) se známkami MF. Zemřelo 52 pacientů (61,2 %), 51,9 % (n = 27) na jinou příčinu smrti, z toho 15 bez známek MF a 12 se známkami MF.**

MF – mycosis fungoides

oproti 71 % [28] a snižuje se se zvyšujícím se stadiem MF. Relaps MF po TSEI je většinou ve formě patch, ev. plaků a dobře reaguje na SDT (např. kortikoidy, PUVA). Další výhodou TSEI je poměrně rychlá odpověď ložisek MF na záření ve smyslu ústupu obtěžujících symptomů, jako je pruritus, bolest, krvácení, sekrece. S tím souvisí i ústup hyzdících ložisek MF především na viditelných částech těla, které způsobují pacientům psychické trauma, tedy TSEI přináší zlepšení kvality života jak po stránce somatické, tak psychické (obr. 4, 5).

Nevýhodou TSEI jsou poiradiační komplikace časná, pozdní a velmi pozdní. Dalšími nevýhodami pro některé pacienty je dlouhé trvání léčby, nepříjemné ozařovací polohy – poloha „à la vache“ a „frog position“. Pro někoho je nepříjemné zasouvání stínících plátek pod víčka [29].

V multivariátní analýze byly hodnoceny prognostické faktory. Signifikantním činitelem pro ovlivnění OS je pouze

věk ( $p = 0,002$ ) a stadium MF ( $p = 0,028$ ). Na PFS má signifikantní vliv uzlinové postižení ( $p = 0,026$ ), kožní dávka záření ( $p = 0,007$ ) a klinická odpověď na záření ( $p = 0,004$ ) [29].

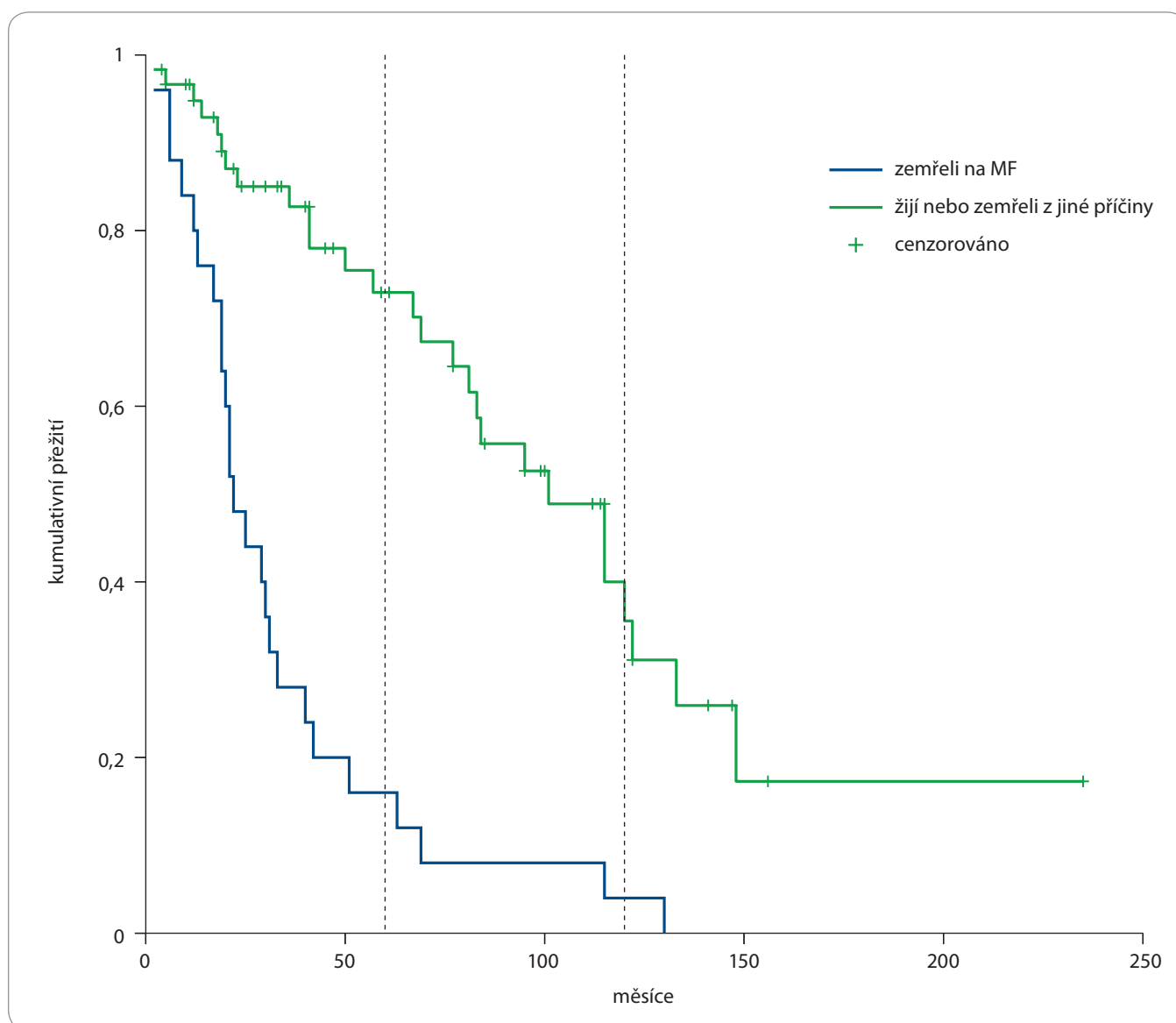
Pro pacienta s MF je důležité léčbou dosáhnout co nejdelší remise onemocnění. V případě, že je jeho onemocnění pokročilé a pacient je v celkově špatném stavu, je snaha docílit dobré paliace, tj. ústupu symptomů onemocnění a i kratší kompletní nebo parciální remise.

Podle rozsahu onemocnění a stavu pacienta je možné použít různé druhy léčby cílené na kůži a/nebo systémovou léčbu. Vzhledem k nízké incidenci MF nemáme k dispozici randomizované studie s větším počtem pacientů, které by vyhodnotily bezpečnost a úspěšnost léčebných strategií. K dispozici máme většinou retrospektivní vyhodnocení léčby jednotlivých center. Jones et al [23] v roce 2003 uvádí, že literatura obsahuje klinické výsledky od více než 2 000 pacientů s MF. Bohužel, ne všechna cen-

tra popisují či hodnotí výsledky stejným způsobem, ale všechna klinická data potvrzují, že vyšší dávky TSEI jsou spojeny s vyšší CR, zlepšením PFS a specifického přežití (cause-specific survival – CSS) a OS.

Výsledky jednotlivých prací jsou často velmi rozdílné, design prací není stejný a velmi často jde o studie s malým počtem pacientů a s různým rozsahem onemocnění, proto je velmi obtížné porovnávat výsledky léčby. Příklady některých prací srovnatelné svým designem a výsledky s naším souborem:

- Hoppe et al 1979, Stanford, California, USA [30] (stanfordská technika šesti polí), 140 pacientů, dávka 20–40 Gy, OS v 5 a 10 letech 65 % a 46 %, OS v 5 a 10 letech podle stadií: stadium IB 75 % a 57 %, stadium II 43 % a 43 %, stadium III a IV 40 % a 0 %;
- Freeman et al 1992, Montreal, Kanada [1] (rotační technika TSEI – jedno pole), 44 pacientů; CR u T2, T3,



**Graf 6. Reálné přežití (cause-specific survival) (n = 85) v 5 a 10 letech bylo 73,3% a 40,1%. Reálné přežití zahrnuje přeživší pacienti a pacienti, kteří zemřeli na jinou příčinu než mycosis fungoides.**

- T4 91 %, 71 %, 68 %, medián OS u T2, T3, T4 63, 16 a 23 měsíců;
- Wilson et al 1994, New Haven, Ontario, USA [31] (modifikovaná stanfordská metoda) u 164 pacientů po TSEI 36 Gy vyhodnotili OS u T1 90 %, T2 87 %, T3 pouze 53 % a T4 63 %;
- Jones et al 1994, Hamilton, Kanada [12] (modifikovaná stanfordská metoda TSEI), 146 pacientů, dávka 30 a 35 Gy, OS v 5 a 10 letech pro T1 93 % a 86 %, pro T2 81 % a 69 %, pro T3 53 % a 32 %. Pro 54 pacientů s T1N0 a s dávkou 35 Gy bylo CSS v 10 letech 100 %;
- Chinn et al 1999, Stanford, Kalifornie, USA [32] (stanfordská technika TSEI), výsledky u 148 pacientů T2, T3 hodnotil jako vysoce efektivní iniciální léčbu, většinou dávkou 36 Gy: medián přežití pro T2 11,7 let a pro T3 5,1 let;
- Rampino et al 2002, Turín, Itálie [33] (stanfordská technika TSEI) publikovali výsledky u 60 pacientů s MF stadia I, II, III, IV, medián dávky byl 30 Gy, OS v 5 a 10 letech: 50 % a 45 %;
- Ysebaert et al 2004, Dijon, Francie [34] (TSEI – mobilní ozařovací stůl), vyhodnotili výsledky léčby MF u 141 pacientů se stadiem T1 a T2; medián dávky TSEI 30 Gy, OS 5 let 90 %, 10 let 84,8 %, 15 let 42 %;
- Navi et al 2011, Stanford, Kalifornie, USA [35] udává u 180 pacientů po TSEI (modifikovaná stanfordská metoda) s 30–40 Gy, OS u T2 a T3 5 let 59 %, 10 let 40 %;
- Morris et al 2013, Londýn, Anglie [24] (modifikovaná stanfordská metoda TSEI), 41 pacientů, medián OS u T2, T3, T4: 56, 25 a 46 měsíců;
- Heumann et al 2015, Atlanta, Georgia, USA [36] publikuje výsledky u rotační duální TSEI techniky u 68 pacientů



**Obr. 4.** Pacient s tumorózním postižením kůže mycosis fungoides celého těla před zahájením celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem.

s CTCL při dávce > 30 Gy, 5leté OS celé kohorty je 61,2 %;

- Elsayad et al 2015, Muenster, Německo [29] (modifikovaná stanfordská metoda TSEI), 45 pacientů. U MF pro konvenční dávky TSEI – OS 77 měsíců vs 14 měsíců u nízkodávkového režimu ( $p = 0,553$ ). U SS byl medián přežití 48 vs 16 měsíců ( $p = 0,219$ );
- Jones et al 2002, EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group [4] ve spojení s experty z radioterapeutických center Severní Ameriky dosáhli konsenzu: akceptovat metody a klinické indikace pro TSEI v léčbě MF.

#### Klinické indikace TSEI pro primární léčbu

- **Stadium IA a T1N1** (podskupina stadia IIA) – je možná léčba TSEI, 95 % pacientů dosáhne kompletní klinické i patologické remise, PFS v 10 letech je 50 % a CSS v 10 letech je vždy 100 %. Relaps kompletně odpovídá na PUVA.
- **Stadium IB a T2N1** (podskupina stadia IIA) s TSEI je dosaženo kožní remise v 90 %, třetina pacientů má PFS v 5 a 10 letech méně než 20 %. Bez adjuvantní terapie CSS v 10 letech je 96 %.
- **Stadium IIB** s limitovanými tumory i plaky má v 5 letech PFS ve 45 %

a v 10 letech v 15 %. Avšak u pacientů s rozsáhlým postižením kůže tumory nebo i s rozsáhlým postižením plaky lze nabídnout TSEI jen s paliativním záměrem, onemocnění často progreduje během 5 let.

- **Stadium III** – nastává úleva od symptomů, remise je asi v 75 %, ale PFS v 5 letech je 26 %.
- **Stadia IVA a IVB** – TSEI má paliativní záměr, šance na kompletní kožní remise je výjimečně v 70 % u stadia IVA. U stadia IVB může TSEI nabídnout zlepšení kvality života, i když lze očekávat smrt pacientů během 5 let od TSEI.

Naše výsledky léčby TSEI u 85 pacientů (MF + CTCL) jsou podobné. OS v 5–10 letech je 53,5 % a 26,8 %, soubor je poměrně věkově starý, průměr je 62 let. Podle rozsahu onemocnění nejlepších výsledků v 5 a 10 letech dosahují pacienti časných stadií: stadium I 76,2 % a 42,5 %, stadium II 61,2 % a 33,6 % stadium III 13,4 % a 0 %, stadium IV 68,6 % a 0 %.

Zajímavé je 5leté OS v našem souboru u stadia IV: 68,6%. Výsledek je těžko vysvětlitelný, mohli bychom zvažovat výšku dávky (30–36 Gy) nebo malý soubor léčených (7 pacientů). Z výše uvedených hodnotících souborů, podobné charakteristiky jako náš, také někteří au-



**Obr. 5.** Pacient po ukončení celotělového ozařování kůže elektronovým svazkem (38 Gy) v kompletní remisi. Po roce umírá s relapsem na sepsi.

toři vyhodnocují T4 s lepším výsledkem než T3 [1,25,32].

U erythrodermy je vyhodnocení TSEI nejisté. Někteří mají námitky vzhledem ke špatné toleranci a krátkému DFS [37], jiní použití TSEI schvalují [41]. Navzdory příznivé odpovědi MF na záření u techniky TSEI, Hoppe nedoporučuje tuto techniku v první linii léčby u limitovaného onemocnění a nedoporučuje ji u erythrodermy vzhledem k poiradiační mokvavé dermatitidě [37,38], na rozdíl od Jonese et al, kteří naopak TSEI u erythrodermy doporučují [41]. Naše zkušenosti s TSEI u erythrodermy jsou dobré, rychlý ústup pruritu, po léčbě výborný komfort života (bez symptomů, kůže bez erythrodermy, pacient je opět normálního vzhledu), výjimečně i dobré přežití. Podmínkou je dobrý celkový stav pacienta, konsolidační systémová léčba a péče o kůži nejen v době sepse.

Navzdory radiosenzitivitě MF a dobrým výsledkům u časných stadií MF po TSEI onemocnění recidivuje. Častější a časnější relapsy jsou po nižších dávkách a u pokročilých stadií. I u konvenčního dávkování je problematické udržet léčebný efekt na kůži pacienta. Většinou i u těchto pacientů během 2 let dochází k relapsu.

Tadros et al [39] v roce 1983 z Hamiltonova regionálního centra vedou v publikaci diskuzi o možných příčinách selhání TSEI. Nejběžnější jsou lokální ložiska na kůži, která mohou být způsobena lokálním poddáváním, tumorózní depozita uložená níže než proniká elektronový paprsek nebo relativní ra-

dierezistence. Další příčinou může být neléčené okultní onemocnění (stínění vlasaté části hlavy, kde nejsou ložiska MF na kůži). Cirkulující epidermotropické maligní T buňky, jejichž zdroj může být okultní ložisko MF, mohou být také příčinou relapsu MF. Ve své práci poukazuje na možnost snížení relapsů po TSEI u vysoce rizikové skupiny pacientů s MF, touto možností je systémová nebo topická adjuvantní léčba.

U relapsů MF ve formě patch je možno použít SDT. U pokročilejší formy je vhodná buď systémová léčba, a/nebo SDT nebo retreatment TSEI, anebo jejich kombinace. Udává se, že adjuvantní terapie může zajistit klinický benefit u pacienta, ale v současné době není znám režim, který tento úkol nejvíce splňuje [23]. V ČR se k adjuvantní léčbě, zejména u pokročilejšího onemocnění MF, často používá IFN $\alpha$ , bexaroten, ev. nízkodávkový methotrexát.

Na našem pracovišti si pacient (u pozdních stadií MF) po ukončení TSEI adjuvantně dlouhodobě aplikuje Roferon A jako konsolidační léčbu. U některých pacientů prodlužuje období bez relapsu, v případě přerušení jeho aplikace (špatná tolerance subjektivní a/nebo objektivní) se často objeví relaps ve formě patch. Po normalizaci nálezů často navodí opětá aplikace přípravku Roferon A stav CR.

Londýnské pracoviště má ve svých standardech možnost adjuvantního 3měsíčního kurzu PUVA, který je zahájen 3 měsíce po TSEI. OS bylo 44 měsíců s PUVA a 25 měsíců bez PUVA [35].

## Závěr

Onemocnění MF je v současné době nevyhléditelné. Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě T lymfocytů je radioterapie léčbou vysoce efektivní. U časného onemocnění dosahuje dlouhodobého přežití, ale bohužel zejména u pokročilejšího onemocnění není léčebný efekt trvalý a OS se s pokročilostí onemocnění zkracuje.

Z pohledu pacienta je TSEI, ve srovnání s jinými léčebnými modalitami, léčba obtížnější, ale je spojena s lepším léčebným efektem (studie Yalské univerzity) [40]. Většina našich ozářených pacientů je ve shodě s výsledky uvedené

studie a často se dožadují dalšího ozáření, i když někdy již není možné.

**Přežití pacientů našeho souboru (n = 85) v 5 a 10 letech 53,5 % a 26,8 % je obdobné jiným literárním údajům.**

**Je řada otázek, na které ještě nedokážeme odpovědět, a situaci řešíme podle svých zkušeností a teoretických znalostí.**

## Literatura

- Freeman CR, Suissa S, Shenouda G et al. Clinical experience with a single field station skin electron irradiation technique for cutaneous T-cell lymphoma. *Radiotherapy and oncology* 1992; 24(3): 155–162. doi: 10.1016/0167-8140(92)90374-4.
- Belada D, Trnéný M et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. 7. (5. tištěné) doplněné a přepracované vydání. Praha: CLSG KLS 2013.
- Trautinger F, Eder J, Assad Ch et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
- Jones G, Kacinski BM, Wilson LD et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of Cancer Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(3): 364–370. doi: 10.1067/mjd.2002.123482.
- Whittaker S, Hoppe R, Prince M. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrom. *Blood* 2016; 127(25): 3142–3153. doi: 10.1182/blood-2015-12-611830.
- Chowdhary M, Chhabra AM, Kharod S et al. Total skin electron beam therapy in the treatment of mycosis fungoides: a review of conventional and low-dose regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(12): 662–671. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.019.
- Polívka J. Primární kožní lymfomy: současný pohled na vzácná hematologická onemocnění. [online]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2016/05/05.pdf>.
- Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma – a hostile takeover. *Semin Immunopathol* 2016; 39(3): 269–282. doi: 10.1007/s00281-016-0594-9
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). Part II. Prognosis, management and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 223. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033.
- Hom DB, Adams G, Koreis M et al. Choosing the optimal wound dressing for irradiated soft tissue wounds. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 121(5): 591–598. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70062-8.
- Vašků V, Adam Z, Král Z. Kožní T-lymfomy a současné léčebné postupy. *Klin Onkol* 2000; 13(2): 35–41.
- Duvic M, Donato M, Dabaja B et al. Total skin electron beam and non-myeoablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2365–2372. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8301.
- Halberg FE, Fu, KK, Weaver KA et al. Combined total body X-ray irradiation and total skin electron beam radiotherapy with an improved technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(2): 427–432. doi: 10.1016/0360-3016(89)90461-6.
- Maigon P, Truc G, Dalac S et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron and photon beam irradiation. *Ra-*

diother *Oncol* 2000; 54(1): 73–78. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00162-0.

15. Fialová P, Vašků V, Adam Z. Naše zkušenosti s léčbou bexarotemem u kožních T-lymfomů. [online]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/der/2011/04/02.pdf>.

16. Jones G, McLean J, Rosenthal D et al. Combined treatment with oral etretinate and electron beam therapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6): 960–967. doi: 10.1016/0190-9622(92)70142-3.

17. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003; 16(4): 347–354. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01647.x.

18. Kumar PP, Good RR, Jones EO et al. Rotational total skin electron beam therapy. *Strahlenther Onkol* 1988; 164(2): 73–78.

19. Dolečková M, Kutová J, Králová D et al. Problems of total skin electron irradiation of skin T-cell lymphomas. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43(Suppl\_2): 784.

20. Dolečková M, Králová D. Mycosis fungoides. In: Šlampa P, Petera J (eds). *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén 2007: 357–362.

21. Funk A, Hensley F, Krempien R et al. Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2008; 18(3): 308–312. doi: 10.1684/ejd.2008.0394.

22. Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L et al. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2015; 92(1): 138–143. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.047.

23. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17(6): 1421–1434. doi: 10.1016/s0889-8588(03)00108-4.

24. Morris SL, McGovern M, Bayne S et al. Results of a 5-week schedule of modern total skin electron beam radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 86(5): 936–941. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.042.

25. Specht L, Dabaja B, Illidge T et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(1): 32–39. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.008.

26. Dolečková M, Králová D, Vojan F. Total skin irradiation (TSEI) for mycosis fungoides: the problem of boost therapy. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 64 (suppl\_1): 167.

27. Dolečková M, Berkovský B, Studynková A. Total skin electron irradiation (TSEI) for mycosis fungoides. *Clinical Results. Retreatment possible? Radiotherapy and Oncology* 2008; 88: 297.

28. Elsayat K, Kriz J, Moustakis Ch et al. Total skin electron beam for primary cutaneous T-cell lymphoma *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 93(5): 1077–1086. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.041.

29. Dolečková M, Králová D, Kutová J et al. The advantage and disadvantage of total skin electron irradiation (TSEI) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 58 (Suppl\_1): 106.

30. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z et al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University experience. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(4): 691–700.

31. Wilson LD, Cooper DL, Goodrich AL et al. Impact of non-CTCL dermatologic diagnoses and adjuvant therapies on cutaneous T-cell lymphoma patients treated with total skin electron beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4): 829–837. doi: 10.1016/0360-3016(94)90102-3.

32. Gamsiz H, Beyzadeoglu M, Sagerm O et al. Evaluation of mycosis fungoides management by total skin electron beam therapy with „translation technique“. *JBUON* 2015; 20(4): 1124–1131.



33. Rampino M, Ragona R, Monetti U et al. Total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. Our experience from 1985 to 1999. *Radiol Med* 2002; 103(1-2): 108–114.
34. Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(4): 1128–1134. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.08.007.
35. Navi D, Riaz N, Levin YS et al. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147(5): 561–567. doi: 10.1001/archdermatol.2011.98.
36. Heumann TR, Esiashvili N, Parker S et al. Total skin electron therapy for cutaneous T-cell lymphoma using a modern dual-field rotational technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(1): 183–191, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.033.
37. Hoppe R. Total skin electron beam therapy in management of mycosis fungoides. In: Vaeth J, Meyer J. *Front Radiat Ther Oncol* 1991; 25: 80–89.
38. Zackheim HS. Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999; 199(2): 102–105. doi: 10.1159/000018214.
39. Tadros AA, Tepperman BS, Hryniuk WM et al. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: failure analysis and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(9): 1279–1287. doi: 10.1016/0360-3016(83)90258-4.
40. Yu JB, Khan AM, Jones GW et al. Patient perspectives regarding the value of total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(2): 142–144. doi: 10.1097/COC.0b013e3181841f5c.
41. Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Cancer* 1999; 85(9): 1985–1995. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990501)85:9<1985::aid-cncr16>3.0.co;2-o.

# 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 nejdelším 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 3–4× 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/amko2020S80

## 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 označováno 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 ≥ 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	
	CRT	HRT	CRT	HRT	CRT	HRT
dávka	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 (nádoru 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 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 versus conventionally fractionated therapy: 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 localised 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.

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti  
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek  
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.  
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

#### výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.  
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.  
MUDr. Jiří Novák

MUDr. Roman Goněc  
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

### Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice  
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha  
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc  
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava  
prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, Plzeň  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA  
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava  
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha  
Andrea Lancia, M.D., Rome  
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno  
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava  
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava  
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha  
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha  
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice  
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

### Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel  
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno  
MUDr. Jaroslav Němec, CSc, Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno  
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2020

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: [petra.polsen@carecomm.cz](mailto:petra.polsen@carecomm.cz)

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Irena Kratochvílová

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Josef Seher, e-mail: [josef.seher@carecomm.cz](mailto:josef.seher@carecomm.cz), tel.: +420 733 675 008.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Toto číslo vychází 15. 8. 2020



# florence

## JEDINÝ ODBORNÝ ČASOPIS PRO NELÉKAŘSKÝ ZDRAVOTNICKÝ PERSONÁL



**INFORMACE  
O AKTUÁLNÍM  
DĚNÍ V OBLASTI  
OŠETŘOVATELSTVÍ**

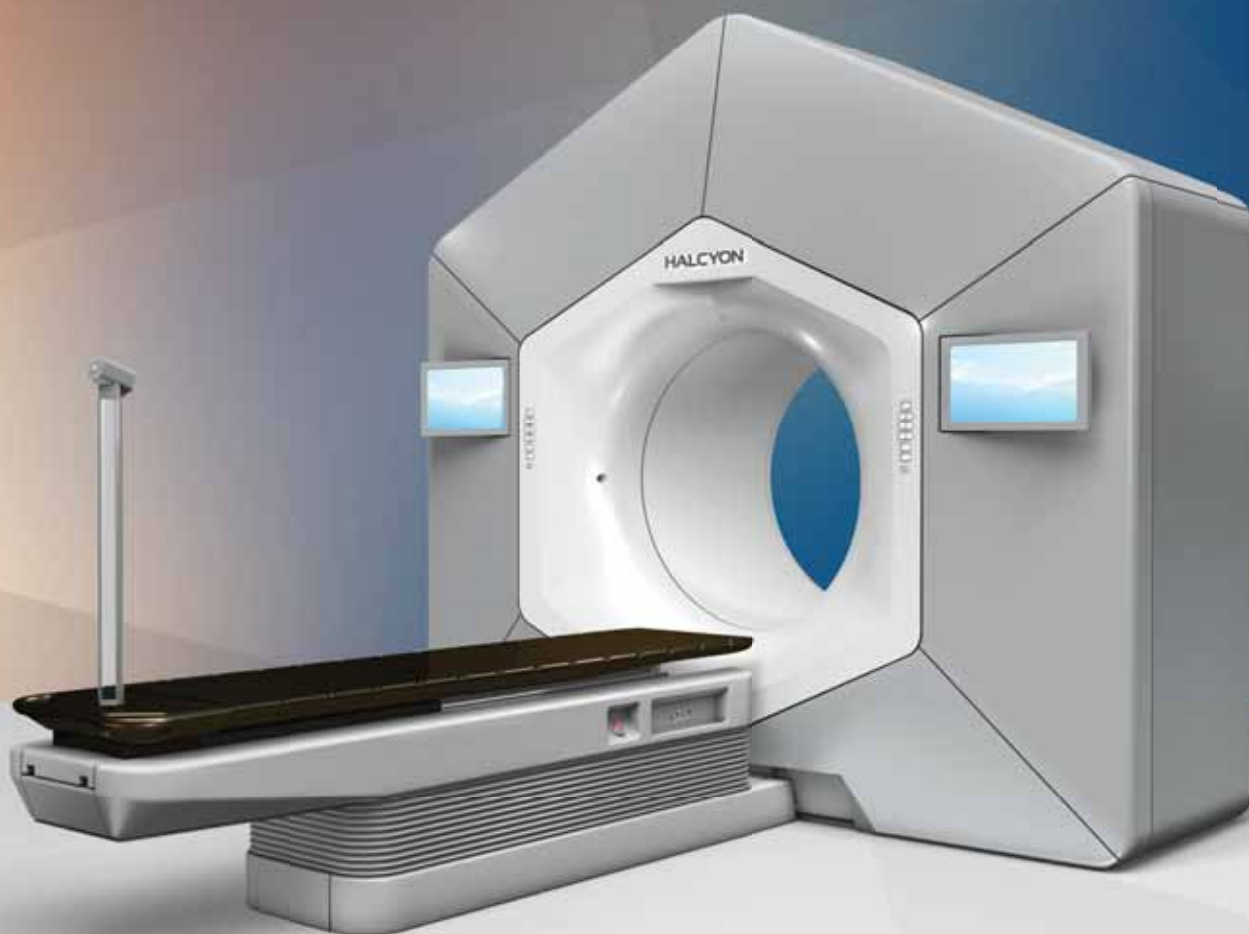


**NOVINKY  
Z KONGRESŮ  
A ODBORNÝCH  
KONFERENCÍ**



**ZKUŠENOSTI  
Z OŠETŘOVATELSKÉ  
PRAXE A ŠKOLSTVÍ**

# THIS CHANGES EVERYTHING



Systém Halcyon™ společnosti Varian Medical Systems pro léčbu zhoubných nádorů je navržen tak, aby zjednodušoval a současně zkvalitňoval radioterapii na všech úrovních.

Využitím vysoké rychlosti gantry, obrazem řízené radioterapie a nové technologie duálního MLC, který umožňuje velkou modulaci svazku záření, lze dodat požadovanou dávku záření do cílového objemu s vysokou přesností a maximální šetrností k okolní zdravé tkáni.

Halcyon™ zefektivní celý proces ozařování a sníží provozní náklady při zachování vysoké kvality léčby. Výhodou je také rychlá instalace bez potřeby základového rámu.

## AMEDIS

## varian

Výhradní zástupce společnosti Varian Medical Systems v České republice pro oblast zdravotnické techniky v oboru radioterapie a dalších světových výrobců zařízení pro podporu radioterapie.

AMEDIS, spol. s r.o. | Bobkova 786/4, 198 00 Praha 9 – Černý Most | (+420) 281 918 191 | sales@amedis.cz | [www.amedis.cz](http://www.amedis.cz)