

INTERSTICIÁLNÍ DOČASNÁ VYSOKODÁVKOVÁ (HIGH DOSE RATE – HDR) BRACHYTERAPIE KARCINOMU PROSTATY

MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.¹, Mgr. Luboš Homola¹, doc. MUDr. František Zátūra²,
MUDr. Kamil Belej², MUDr. Miroslav Štursa³

¹Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

²Urologická klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

³Urologické oddělení, Nemocnice Valašské Meziříčí

Nádory prostaty postihují stále více mužů a představují proto vážný společenský problém. Včasná detekce pomocí vyšetření hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) a biopsie prostaty umožňují rozpoznat onemocnění ve vyléčitelném lokalizovaném stadiu. Terapeutickou metodou volby u většiny těchto nemocných je radikální prostatektomie nebo radikální ozáření prostaty. Karcinom prostaty patří mezi nádory dávkově závislé, tedy čím vyšší dávku záření dodáme, tím vyšší je pravděpodobnost lokálního vyléčení onemocnění. Aplikace tumoricidní dávky vyžaduje velmi dobré technické vybavení – možnost trojrozměrného plánování léčby na podkladě CT vyšetření, vykrývání okolních orgánů a tkání s použitím mnoholistového (multileaf) kolimátoru, nebo možnost využití tzv. intenzitně modulovaného svazku záření (IMRT). Cílem je zvýšení dávky záření v prostatě bez ozáření okolních zdravých orgánů, především konečníku. Zevní radioterapie má svá omezení a i přes použití nejmodernějšího technického vybavení není možné aplikovat dávku vyšší než 80 Gy. Kombinace zevního ozáření s brachyterapií i brachyterapie samotná však další zvýšení dávky umožňuje.

Klíčová slova: lokalizovaný karcinom prostaty, brachyterapie, intersticiální implantace.

INTERSTITIAL HDR BRACHYTHERAPY OF PROSTATE CARCINOMA

Tumours of prostate affect an increasing number of men and thus form serious problem for the whole society. Early detection by means of an investigation of prostate specific antigen (PSA) level and subsequently appropriately performed prostate biopsy enable to detect this disease in a curable localised stage. Therapeutic method of choice in majority of these patients is a radical prostatectomy or a radical irradiation of prostate. Prostate carcinoma belongs among dose dependent tumours, so the higher dose we deliver, the higher is the probability of disease local control. The application of tumoricid dose requires very good technical equipment – the possibility of 3-D planning according to a CT examination, shielding of neighbouring organs and tissues by means of multileaf collimator or the possibility to use intensity modulated radiotherapy (IMRT). The goal is a dose escalation without irradiation of neighbouring healthy organs, a rectum primarily. External beam radiotherapy has its limits and in spite of use of the most advanced technical equipment it is not possible to deliver the dose higher than 80 Gy. Combination of external beam radiotherapy with a brachytherapy or brachytherapy alone enables this dose escalation.

Key words: localised prostate carcinoma, brachytherapy, interstitial implantation.

Úvod

V roce 2000 bylo v České republice evidováno 2722 nových onemocnění (54,4/100 000), tj. 11,6 % ze všech zhoubných novotvarů bez nádorů kůže (6). Podobně jako v ostatních zemích incidence stoupá. Růst incidence onemocnění, zejména v USA, byl způsoben především užitím skríninkových testů. Zachytí se i latentní formy nádorů, které by se jinak nemanifestovaly (1). Druhým důvodem zvýšené incidence, zejména ve Skandinávských zemích, je výskyt onemocnění ve starších věkových skupinách a stárnutí populace. Úmrtnost na karcinom prostaty je ve většině zemí i přes narůstající incidenci na stejné úrovni, což je způsobeno zachytem včasných forem.

Mezi způsoby léčby lokalizovaných karcinomů prostaty patří radikální prostatektomie, zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie (BRT). Před indikací jakékoliv léčby je nutné zjištění rozsahu onemocnění. Dle NCCN (National Cancer Comprehensive Network) verze 2004 a doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) je součástí předléčebných (stagingových) vyšetření scintigrafie skeletu při hladině PSA > 20 ng/ml (dle EAU již nad 10 ng/mL), při Gleasonově skóre ≥ 8, u nádorů T3, T4 nebo u pacienta s klinickými příznaky. CT pánve je indikováno u nádorů T3, T4, při hladině PSA > 5 ng/ml. Rtg plic a UZ jater provádíme pouze při vysokých hladinách PSA nebo při klinickém podezření na diseminaci onemocnění.

Na konferenci ASTRO 1999 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) byl uveden podíl jednotlivých způsobů léčby na terapii lokalizovaného karcinomu prostaty v USA. Počet nemocných léčených v roce 1996 byl 10 000, z toho 65 % podstoupilo radikální prostatektomii, 30 % zevní radioterapii a pouze 5 % brachyterapii. Na základě léčebných trendů byl předpoklad pro rok 2005 120 000 léčených pacientů, z toho 33 % chirurgickým výkonem, 31 % zevní radioterapií a 36 % brachyterapií (13).

Původní nezájem o zevní radioterapii a brachyterapii byl způsoben omezenými možnostmi radioterapie, která se prováděla především na radiokobaltových ozařovačích s relativně nízkou energií záření (1,66 MeV).

Tabulka 1. Vliv dávky radioterapie na biochemickou kontrolu onemocnění

Studie	počet pacientů	podskupiny	dávka (Gy)	bNED	P hodnota
Fiveash (4)	102	T1–2, GS 8–10	> 70	88 % ^a	0,02
			< 70	65 % ^a	
Pollack (17)	301	T1–3, PSA > 10	78	62 % ^b	0,01
			70	43 % ^b	
Kupelian(12)	1 041	všechny	≥ 72	87 % ^c	< 0,001
			< 72	51 % ^c	
Zelevsky(21)	743	střední riziko	> 75,6	79 % ^d	0,04
			< 70,2	55 % ^d	
		vysoké riziko	> 75,6	58 % ^d	0,03
			< 70,2	32 % ^d	

a–pětileté přežití, b–interval bez nemoci, biochemický lokální, c–osmileté přežití, d–čtyřleté přežití, bNED – bez biochemických známek onemocnění

Používaly se jednoduché techniky – převážně dvě protilehlá pole (AP/PA) – což vedlo k velkému ozáření okolních zdravých tkání (močového měchýře a rektu). Ani u techniky čtyř polí (BOX technika) se nepoužívaly vykrývací bloky. Nežádoucí účinky – proktitida, cystitida, fibróza – byly proto velmi časté. Na druhé straně nebylo možné aplikovat dostatečně vysokou dávku záření do cílového objemu tkáně.

Po zveřejnění výsledků řady studií (4, 11, 12, 17, 21) je jasné, že existuje statisticky významný rozdíl v pětileté lokální kontrole onemocnění mezi nádory ozářenými dávkou menší a větší než 70 Gy (tabulka 1). Tento rozdíl je nejvíce patrný u lokalizovaných nádorů středního a vyššího rizika – tedy s hodnotou PSA 10–20 ng/ml a více než 20 ng/ml (20).

Dnes zevní radioterapie využívá vysokoenergetického brzdného záření (energie fotonů zpravidla vyšší než 10 MeV), vznikajícího v lineárních urychlovačích (obrázek 1).

Využívá se zejména techniky konformní radioterapie. Podstatou této metody je tvarování svazku záření přesně podle tvaru cílového objemu. Ke stanovení cílového objemu a výpočtu dávky v nádoru a v kritických orgánech se využívá trojrozměrná rekonstrukce na podkladě CT vyšetření (trojrozměrné – (3-D) plánování). Nejčastěji používanou konformní technikou ozáření karcinomu prostaty je technika 4–6 konvergentních polí s použitím klínů a s použitím tzv. multileaf kolimátoru (obrázek 2). Tato technika umožní velmi přesné ozáření cílového objemu s minimálním ozářením okolních zdravých tkání. Pro zevní radioterapii u karcinomu prostaty je limitující právě těsná blízkost konečníku a močového měchýře. Při překročení tolerančních dávek těchto orgánů může dojít k vážným zejména pozdním poradičním změnám. Aplikované dávky v cílovém objemu se při použití techniky konformní radioterapie pohybují mezi 70–74 Gy.

Další zvyšování dávky je možné s použitím intenzitně modulované radioterapie (IMRT), která patří mezi nejnovější metody v zevní radioterapii. Teoretickým principem je rozdě-

lení ozařovacího pole na mnoho tužkových svazků s různou intenzitou. Tužkové svazky procházející kritickými orgány mají intenzitu blízkou nule. Základem vytvoření IMRT ozařovacího plánu je tzv. inverzní plánování. Před zhotovením plánu matematicky specifikujeme požadavky, jakou dávkou a co chceme nebo nechceme ozářit, stanovíme limity pro okolní struktury (tzv. constraints). Plánovací systém potom hledá ideální variantu – ideální uspořádání polí. Dávky, které je možné aplikovat při technice IMRT do cílového objemu s ohledem na kritické orgány, se pohybují kolem 80 Gy.

Popis jednotlivých technik zevní radioterapie by přesahoval rámec tohoto sdělení, proto odkazujeme na další prameny (8, 9, 10, 15, 16).

Pro použití brachyterapie hovoří možnost dalšího zvyšování dávky nad 80 Gy, ale i radiobiologická data. U karcinomu prostaty se udává nízký poměr α/β (1,5 Gy), což by ospravedlňovalo předpoklad vyšší účinnosti vyšší dávky na frakci (5).

Brachyterapie

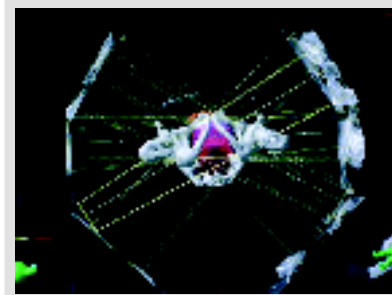
Brachyterapie, neboli vnitřní ozáření, je metoda radioterapie, kdy je zdroj záření umístěn přímo do nádoru nebo jeho lůžka. U karcinomu prostaty se dnes volí transperineální přístup (obrázek 3). Výhodou brachyterapie je možnost aplikace vysokých dávek záření v oblasti cílového objemu (nádoru) s prudkým poklesem dávky do okolí. Ve srovnání se zevní radioterapií můžeme aplikovat vyšší dávku záření. Nevýhodou je určitá nerovnoměrnost rozložení dávky s maximy kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů.

Brachyterapie prostaty může být prováděna buď prostřednictvím radioaktivního zdroje zavedeného do nádoru trvale (permanentní implantace) nebo jen krátkodobě – dočasně. Nejvíce zkušeností je s permanentní implantací radionuklidu ^{125}I . Jeho potenciální nevýhodou je relativně nízká aktivita, která může být pro rychle rostoucí nádory nedostatečná. V těchto případech je vhodnější použití palladia ^{103}Pd .

Obrázek 1. Lineární urychlovač s energií brzdného záření 6 a 18 MeV



Obrázek 2. Technika 6 polí – konformní radioterapie nádorů prostaty



Obrázek 3. Schématické znázornění brachyterapie karcinomu prostaty



Radioaktivní zrna, obsahující výše uvedené radioizotopy, jsou zaváděna transperineálně pod kontrolou transrektálního ultrazvuku (TRUS). Vzhledem k nedostatečnému ovlivnění extrakapsulárního onemocnění musí být pacienti pro permanentní brachyterapii pečlivě vybíráni. Samostatná permanentní implantace je indikována u pacientů s nádorem T1 až T2a, Gleasonova skóre ≤ 6, PSA < 10 ng/ml. K relativním kontraindikacím patří předchozí transuretrální resekce prostaty (TURP) a objem žlázy > 60 cm³.

Permanentní implantace jako záchranná léčba (salvage terapie) je vhodná i u pacientů s reziduálním karcinomem prostaty po zevní radioterapii.

Intersticiální dočasná implantace (HDR brachyterapie) využívá radioizotop s vysokým dávkovým příkonem (HDR) – iridium ^{192}Ir a je obvykle kombinována se zevní radioterapií.

Tabulka 2. Srovnání výsledků léčby a nežádoucích účinků u permanentní BRT (PBT) a HDR BRT (dle Grillese)

	PBT (Pd ¹⁰³)	HDR BRT 4×9,5 Gy/2 dny
výsledky	srovnatelné	
nežádoucí účinky		
dysurie	67 %	36 %
striktura	8 %	3 %
bolest	20 %	6 %
erektilní dysfunkce		výrazně nižší
cena	výrazně vyšší	
hospitalizace	kratší	

Tabulka 3. Srovnání charakteristik permanentní a dočasné brachyterapie

	permanentní implantace	dočasná intersticiální aplikace
radioizotop	I ¹²⁵ , Pd ¹⁰³	Ir ¹⁹²
provedení implantace	transperineální	transperineální
počet frakcí	1	2–4
hospitalizace	2denní	dle počtu frakcí
pozice zdroje	méně přesné	přesnější
modulace dávkové distribuce	počtem zrn	úpravou pozice zdrojů a času
radiační zátěž okolí	malá	žádná

Tento způsob léčby můžeme použít i u pacientů s nádorem do stadia T3, Gleasonova skóre 8–10, PSA > 10 ng/ml.

Stejně jako u zevní radioterapie platí i u brachyterapie úzký vztah mezi předléčebnými hodnotami PSA a úspěchem léčby.

Grills publikoval v letošním roce první výsledky srovnávající permanentní implantaci a HDR brachyterapii (7). Výsledky zatím hovoří ve prospěch intersticiální dočasné HDR brachyterapie, nicméně je nutné vyčkat dlouhodobějších dat (tabulka 2). Srovnání technických a dozimetrických charakteristik je uvedeno v tabulce 3.

Evropská organizace pro radiační onkologii (ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) vypracovala indikační kritéria pro intersticiální HDR brachyterapii a doporučení pro technické a personální vybavení.

HDR brachyterapie je v kombinaci se zevní radioterapií indikována u pacientů s histologicky verifikovaným karcinomem prostaty T1b – T3b, N0, M0 jakéhokoliv Gleasonova skóre, PSA < 100 ng/ml. Mezi kontraindikace patří objem prostaty > 60 cm³, provedení transuretrální resekce prostaty (TURP) před méně než 6 měsíci, obstrukční symptomy, vzdálenost rektum – prostata < 5 mm v transverzálním řezu, nemožnost litotomické polohy a kontraindikace anestézie. Mezi potenciální indikace (pouze ve studiích) je HDR BRT indikována jako monoterapie u pacientů s PSA < 10 ng/ml, Gleasonova skóre ≤ 6, stádia T1b nebo T2a. Je možné ji též provádět po selhání chirurgické léčby, zevní RT nebo primární hormonální terapie, jako záchrannou (salvage) léčbu.

Jsou též definována nutná předléčebná vyšetření, ke kterým patří anamnéza, histolo-

gie (včetně Gleason score), hladina PSA, objem prostaty dle TRUS, N klasifikace a při PSA > 10 ng/ml i scintigrafie skeletu.

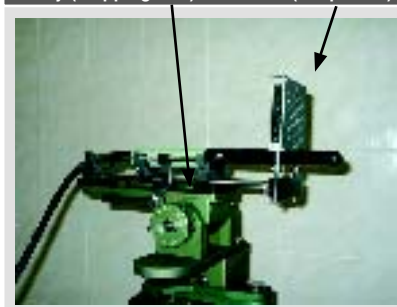
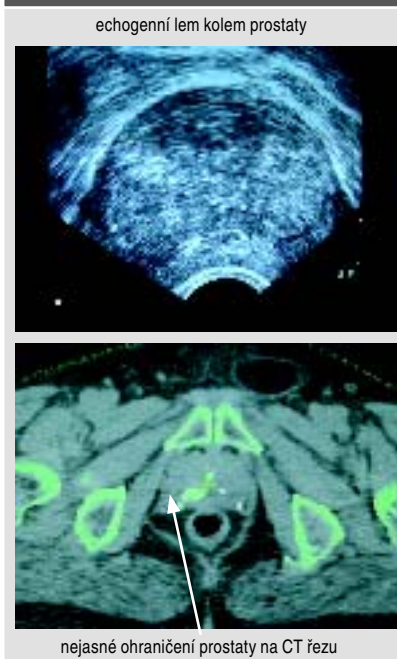
Pracoviště musí být vybaveno transrektálním sonografem, počítačovým programem pro výpočet dávkové distribuce, fixačním zařízením pro rektální sondu (stepping unit) s možností pohybu v několika rovinách (obrázek 4), stíněnou místností pro vlastní ozáření, přístrojem pro HDR brachyterapii (HDR afterloading – obrázek 5), pohyblivým rtg přístrojem (C – ramenem) a monitorovacím systémem.

Personální předpoklady dle ESTRO: radioterapeut se zkušeností s brachyterapií, lékařský fyzik, urolog se zkušeností s transrektální sonografií, středně zdravotnický personál.

Pro plánování intersticiální brachyterapie je naprosto nezbytná správná definice cílového objemu. Patologické studie prokázaly, že u pacientů s nádory T1-2, PSA < 10 ng/ml a Gleasonova skóre ≤ 6, je extrakapsulární šíření obvykle ≤ 4 mm (18). Tito nemocní jsou proto vhodnými kandidáty pro samostatnou brachyterapii. U všech ostatních je výhodná kombinace brachyterapie se zevní radioterapií.

Definice cílového objemu pro brachyterapii vychází i ze skutečnosti, že nádor je lokalizován hlavně v periferních částech prostaty (ve střední části pouze asi 15% nádorů). V tzv. periferní zóně by proto dávka záření měla být nejvyšší (14).

K zobrazení cílového objemu a poté k vlastní implantaci se používá rektální sonografie. Asi 70% nádorů je hypoechogenních, 30% izoechogenních nebo hyperechogenních. Dobře se sledují hypoechogenní nádory v periferních částech prostaty. Hlavním přínosem TRUS je její využití pro cílenou biopsii a cílenou léčbu – brachyterapii (2). CT vyšetření

Obrázek 4. Zařízení pro fixaci transrektální sondy (stepping unit) s mřížkou (templatem)**Obrázek 5. HDR afterloading – zdroj záření Iridium 192****Obrázek 6. Srovnání CT a TRUS – echogenní lem kolem prostaty jasně definuje kapsulu prostaty nejasné ohraničení prostaty na CT řezu**

není ke stanovení cílového objemu vhodné, jelikož neumožňuje přesně určit hranice prostaty (obrázek 6) a rozlišit vnitřní anatomii prostaty (obrázek 7). Dle CT nelze určit stadium T3

Tabulka 4. Přepočet dávky záření (zevní RT + BRT) dle lineárně kvadratického (LQ) modelu na biologicky ekvivalentní dávky (BED)

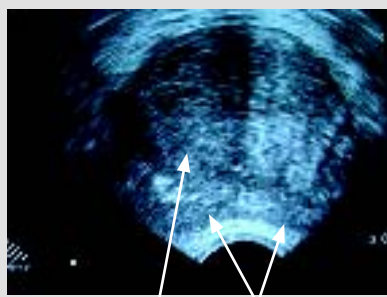
aplikovaná dávka	α/β	BED
TRT 45–50 Gy/5 týdnů + BRT 2×8 Gy (mezi frakcemi 14denní pauza)	3 – late efekty	65,6 Gy
	1,5 – tumor	89,5 Gy
dávkanaperiferii prostaty 150–200 %	1,5 – tumor	206,3 Gy

Tabulka 5. Srovnání pozdních nežádoucích účinků

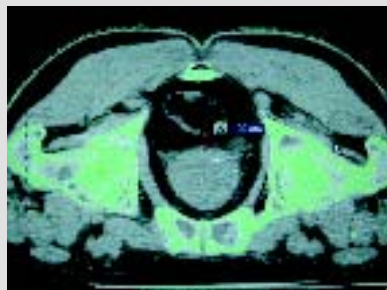
	BRT	RAPE	TRT
uretritida	5 %	N/A	3 %
striktura	6 %	5 %	6 %
inkontinence	<1 %	10–30 %	1 %
proktitida	5 %	N/A	9 %
impotence			
<60 let	10 %	25 %	30 %
60–70 let	20 %	35 vs. 70 %	
>70 let	40 %	50 %	

BRT – brachyterapie, RAPE – radikální prostatektomie, TRT – transkutánní (zevní) radioterapie
Poznámka: rozdíl impotence (35 vs. 70 %) je způsoben provedením nervy šetřící operace.

Obrázek 7. Srovnání TRUS a CT – vnitřní anatomie prostaty patrná na UZ



přechodná zóna a periferní laloky



ani přesně specifikovat uložení báze a apexu prostaty. Může zobrazit pouze větší extraglandulární šíření.

Vlastní postup dočasné intersticiální brachyterapie:

- provedení transrektální sonografie (TRUS) se zavedeným permanentním katétre v litotomické poloze – většinou jeden den před výkonem; vzdálenost transversálních ultrazvukových řezů provedených od báze po apex prostaty je 5 mm
- zakreslení cílového objemu – prostata s 3 mm bezpečnostním lemem + báze semenných váčků, kritických orgánů – uretry, rektu
- předoperační plánování (tzv. preplanning) – naplánování rozložení dávkové distribuce dle tvaru a velikosti cílového

Obrázek 8. Zavádění jehel podle souřadnicového systému na mřížce (templatu)

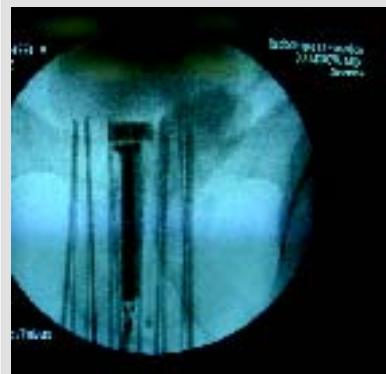


objemu – rozmístění jehel a úprava polohy a časů zdroje

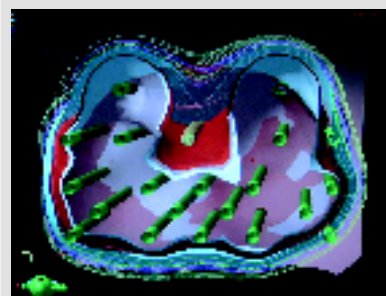
- spinální anestezie – v den aplikace na aplikačním sálku
- provedení TRUS v litotomické poloze a spinální anestezii
- intraoperační plánování – zakreslení cílového objemu, uretry, rektu
- přenos připraveného plánu na reálný cílový objem, korekce polohy jehel, zdrojů a časů
- transperineální umístění jehel pomocí mřížky pod kontrolou TRUS (obrázek 8)
- kontrola umístění jehel pod C – ramenem s kontrastní náplní močového měchýře (obrázek 9)
- vlastní ozáření radioizotopem iridia 192 (Ir^{192}) + in vivo dozimetrie (měření dávky v uretře)
- odstranění jehel.

Kvalita provedené aplikace se hodnotí pomocí parametrů kvality. Dávka na uretru musí být menší než 125 % plánované dávky, dávka na rektum < 75 % plánované dávky. Dávkové rozložení je možné hodnotit s pomocí 3D zobrazení, které umožňuje plánovací systém BrachyVision (obrázek 10). Dávku v uretře je nutné měřit pomocí in vivo dozimetrie.

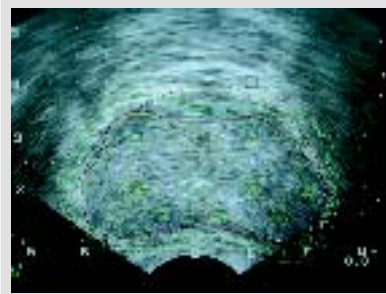
Obrázek 9. Kontrola umístění jehel pod C ramenem



Obrázek 10. 3D zobrazení dávkového rozložení – zeleně jehly, žlutě uretra, kolem 125% izodóza



Obrázek 11. Transverzální řez s rozložením dávky v cílovém objemu – světle modře 100% izodóza (8 Gy), bíle 125% izodóza, tmavě modře 150% izodóza



Výhodou brachyterapie je též možnost aplikace vyšších než 100 % dávek v periferní zóně. Dávka se pak pohybuje kolem 150 % dávky předepsané (obrázek 11).

Aplikované dávky záření používané v našem protokolu jsou uvedeny v tabulce 4. Přepočet na biologicky ekvivalentní dávku (BED) jsme provedli pomocí lineárně kvadratického (LQ) modelu.

Nežádoucí účinky a komplikace

Nežádoucí účinky a komplikace můžeme rozdělit na perioperační, akutní a pozdní. Ve velké míře závisí na správném výběru pacientů pro brachyterapii. Je nutné dodržovat výše uvedené kontraindikace brachyterapie.

K operačním komplikacím patří bolest, která zřídka vyžaduje silná analgetika, krvá-

cení z hráze a hematurie. Zpravidla ustupují velmi rychle.

K akutním nežádoucím účinkům řadíme močovou retenci, která se vyskytuje u 4–14 % pacientů. Obvykle se rozvíjí v průběhu 24–48 hodin, ale může u 2–10 % pacientů přetrvávat dny až měsíce (3). K rizikovým faktorům pro vznik retence patří velká prostata, obstrukční příznaky a vyšší uretrální dávka. Léčba retence je založená na aplikaci alfa-blokátorů, zavedení permanentního katétru, příp. provedení TURP. K dalším akutním nežádoucím účinkům patří dysurie, nykturie a polakisurie.

Pozdní nežádoucí účinky zahrnují uretritidu a strikturu uretry. Těžká striktura se objevuje pouze u 0–2 % pacientů a je obvykle spojovaná s předimplantační nebo poimplantační transuretrální resekcí. Inkontinence se rozvíjí u méně než 1 % pacientů bez TURP. Její riziko může být minimalizováno implantací jehel do

periferie prostaty, vyloučením pacientů s velkým defektem po TURP, prodloužením intervalu mezi TURP a BRT. Vznik proktitidy závisí na dávce, kterou je zatížena přední stěna rektu. Objevuje se u 2–10 % pacientů. Erektální dysfunkce závisí na věku pacientů (věk < 60 let – 10 %, 60–70 let – 20 %, > 70 let – 40 %) (19). Srovnání nežádoucích účinků BRT, radikální prostatektomie a zevní RT je uvedeno v tabulce 5.

Závěr

Konformní intersticiální brachyterapie prostaty je dokonalou metodou k dodání dostatečně vysoké dávky záření do cílového objemu tkáně. Tím může zvýšit úspěch radiační léčby lokalizovaného karcinomu prostaty zejména tam, kde klasickou technologií pomocí zevního ozáření nelze dodat dostatečnou dávku záření do prostaty bez nebezpečí poškození okolních tkání.

Literatura

1. Bujdák P, Cuninková M. Karcinóm prostaty – trendy výskytu a rizikové faktory. Urol pro Praxi, 2004; 4: 169–171.
2. Cooner WH, Molsey BR, Rutherford CL. Prostate cancer detection in clinical urological practise by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990; 143(6): 1145–1154.
3. Desai J, Stock RG, Stone NN, et al. Acute urinary morbidity following 1-125 interstitial implantation of the prostate gland. Radiat Oncol Investig 1998; 6: 135–141.
4. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, et al. 3D conformal radiation therapy for high-grade prostate cancer: a multi-institutional review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47: 335–342.
5. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1021–1031.
6. Geryk E, Žáček V, Holub J, Kolcová V. Srovnání výskytu zhoubných novotvarů. Česká republika a vybrané státy. Galén, Praha, 2004.
7. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol 2004; 171: 1098–1104.
8. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical radiation oncology, Churchill Livingstone, 2000.
9. Klein EA. Management of Prostate Cancer, 2nd ed, New Jersey, Humana Press, 2004, 309–329.
10. Kliment J, Horňák M. a kol. Karcinóm prostaty. Martin, Osveta, 1999, 172–182.
11. Kuban D, Pollack A, Huang E, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57(5):1260–1268.
12. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, et al. Higher than standard radiation dose (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 567–574.
13. Martinez AA. abstr., ASTRO teaching course, 1999.
14. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2: 35–49.
15. Odrážka K. Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty. Galén, Praha, 2002.
16. Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology, 4rd ed, Philadelphia, Lippincot-Raven Publ, 2003.
17. Pollack A, Zagars GK, Starschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1097–1105.
18. Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, Klein EA. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. Urology 2000; 55: 382–386.
19. Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 267–272.
20. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 33(1): 161–171.
21. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 491–500.