

Možnosti radioterapie karcinomu prostaty

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA, MUDr. Hana Perková, MUDr. Tomáš Blažek,

Mgr. Luboš Homola, Ing. Stanislav Machala, Ing. Halina Richterová

Nemocnice Nový Jičín a Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

Radioterapie, neboli léčba zářením, patří mezi standardní léčbu rakoviny prostaty již několik desetiletí. V posledních dvou desetiletích dochází k velmi rychlému technologickému rozvoji, který mění náš pohled na tuto modalitu a současný přístup k léčbě rakoviny prostaty. Randomizované studie prokázaly, že vyšší dávky záření zlepšují klinické výsledky, ale se zvýšením toxicity zdravé tkáně. Zavedení konformní techniky radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou, protonové terapie, stereotaktické radioterapie a brachyterapie umožňuje eskalaci dávek se současným snížením toxicity. Stále však existuje řada nejasností, zejména kdy a jakou techniku radioterapie indikovat. V článku se snažíme objasnit nejčastější otázky související s radioterapií karcinomu prostaty.

Klíčová slova: zevní radioterapie, brachyterapie, toxicita radioterapie.

Options of radiotherapy for prostate cancer

Radiotherapy has been among standard cancer treatments for several decades. The last two decades have seen a very rapid technological development that has changed our view on this modality and the current approach to prostate cancer treatment.

Randomized studies have shown that higher doses of radiation improve the clinical outcome, but also increase healthy tissue toxicity. The introduction of conformal radiotherapy technique, intensity-modulated radiotherapy, proton therapy, stereotactic radiotherapy, and brachytherapy has allowed dose escalation with a simultaneous reduction in toxicity.

However, there are still a number of uncertainties, particularly as to when and which technique of radiotherapy should be indicated. The article aims to explain the most frequent questions related to radiotherapy for prostate cancer.

Key words: external radiotherapy, brachytherapy, radiotherapy toxicity.

Urol. praxi, 2012; 13(5): 192–198

Seznam zkratk

TRT – transkutánní = externí = zevní radioterapie

3D CRT – trojrozměrná konformní radioterapie

IMRT – intenzitně modulovaná radioterapie

Rapid arc – pohybová IMRT

IGRT – image guided RT = obrazem řízená RT

BRT – brachyterapie

HDR BRT – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate)

PBRT – permanentní BRT = BRT s nízkým dávkovým příkonem = LDR (low dose rate) BRT

SBRT – stereotaktická radioterapie

Frakce – jednotlivá (většinou denní) dávka záření

Gy – Gray = jednotka dávky záření

CTV – klinický cílový objem (př. prostata + 3 mm lem možného mikroskopického šíření tumoru)

PTV – plánovací cílový objem (př. prostata + oblast možného mikroskopického šíření + bezpečnostní lem pro nepřesnosti nastavení a pohyby prostaty)

Spolupráce a kontroverze mezi radioterapeuty a urology?

Nádory prostaty patří mezi společensky závažná onemocnění s rostoucí incidencí. Bohužel stále existuje řada nevyjasněných otázek, které se týkají skriningového vyšetření, zahájení léčby, volby léčebné modality, kompetencí jednotlivých odborností, apod. Ve svém článku se budeme snažit odpovědět na otázky, se kterými se nejčastěji setkáváme v klinické praxi při využití radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Chceme popsat a vysvětlit možnosti současné radioterapie karcinomu prostaty.

I přes otazník v nadpisu spolupráce mezi radiačními onkology a urology je při volbě modality i léčbě samotné nezbytná. Ideálně by výsledkem spolupráce měl být výběr optimální léčebné metody (metod) pro daného pacienta, řešení možných komplikací léčby (např. během a po radioterapii), indikace následné léčby (adjuvantní radioterapie, hormonální léčba), poléčebné sledování a společné řešení relapsů.

Optimální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty není přesně definována a v současné době zahrnuje radikální prostatektomii (RAPE), zevní radioterapii (RT), dočasnou (HDR) brachyterapii (BRT), permanentní brachyterapii (PBRT) nebo metodu aktivního sledování. Volba léčebné metody vyjma velikosti a charakteristik nádoru závisí na mnoha dalších faktorech, včetně institucionálních standardů, individuálního soudu lékaře, preference pacienta nebo dostupnosti zdrojů.

Radioterapie či radikální prostatektomie?

Optimální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty není přesně definována a v současné době zahrnuje radikální prostatektomii (RAPE), zevní radioterapii (RT), dočasnou (HDR) brachyterapii (BRT), permanentní brachyterapii (PBRT) nebo metodu aktivního sledování. Volba léčebné metody vyjma velikosti a charakteristik nádoru závisí na mnoha dalších faktorech, včetně institucionálních standardů, individuálního soudu lékaře, preference pacienta nebo dostupnosti zdrojů.

Pacienti s nízkým rizikem rekurence mohou být léčeni monoterapií (RT, RAPE) event. sledování (1). Pacienti se středním rizikem rekurence (T2b-c nebo GS 7 nebo PSA 10–20) jsou indikováni k radikální prostatektomii nebo radikální radioterapii s krátkodobou hormonální manipulací (4měsíční neoadjuvantní a konkomitantní hormonální terapie). Léčba pacientů s vysokým rizikem rekurence, tedy se stadiem T3a nebo GS ≥ 8 nebo PSA > 20 , zahrnuje radioterapii v kombinaci s hormonální léčbou, event. u vybraných pacientů RAPE s disekcí lymfatických uzlin. Velmi vysoké riziko rekurence, které zahrnuje nádory T3b nebo T4 je řešeno podobně jako vysoké riziko nebo je indikována paliativní hormonální léčba.

Samostatná hormonální léčba je léčbou paliativní a je určena zejména pro generalizované onemocnění.

V roce 2007 byla publikovaná práce švýcarských autorů srovnávající dlouhodobé výsledky RT, RAPE, sledování a hormonální léčby (2). Pětileté přežití bylo velmi podobné, desetileté již ve prospěch RAPE. Signifikantně zvýšené riziko smrti v 10 letech bylo pozorované ve skupině pacientů s RT a sledováním ve srovnání s pacienty léčenými RAPE. Toto zvýšení bylo zjevné zejména ve skupině pacientů mladších 70 let a s GS ≥ 7 . Pacienti se samostatnou hormonální léčbou měli

zvýšené riziko specifické mortality i po 5 letech. Retrospektivní analýza amerických autorů srovnávala dlouhodobé léčebné výsledky sledování, radikální prostatektomie a radioterapie u pacientů s vysokým Gleason skóre ($GS \geq 8$) (3). Medián specifického přežití byl 7,8 let u konzervativního postupu a více než 14 let u radikální terapie. Radikální prostatektomie redukovala mortalitu v 15letém intervalu o 59%, radioterapie o 33% ve vztahu ke skupině pacientů pouze sledovaných. Kupelian publikoval 8leté výsledky prospektivní studie 1 682 pacientů léčených radikální prostatektomií nebo zevní radioterapií (4). Pacienti léčení RAPE byli signifikantně mladší a měli příznivější charakteristiky onemocnění. 8leté přežití bez biochemické recidivy onemocnění (relaps free survival – RFS) pro RAPE a RT bylo 72% vs. 70%. Pokud se analýza provedla pro skupinu pacientů s nepříznivými charakteristikami tumoru ($T2b-c$, $GS \geq 7$, $PSA > 10$ ng/ml), dávka radioterapie nad 72 Gy měla statisticky lepší biochemický RFS než radikální prostatektomie. Tato studie potvrdila nutnost eskalace dávky záření nad 72 Gy. V takovém případě jsou výsledky léčby srovnatelné, což potvrzuje i multiinstitucionální srovnání léčby u asi 5 000 mužů (5). V loňském roce publikovaná Kubanova studie jednoznačně ukazuje, jak důležitá je dávková eskalace na 78 Gy u vysoce rizikových pacientů (6).

Při hodnocení studií si musíme proto uvědomit, jaká technika a jaká dávka radioterapie byla použita. Nelze srovnávat data ze studií provede-

ných v 80. a 90. letech, kdy radioterapie využívala pouze konvenční techniku s dávkami do 70–72 Gy, s technikami IMRT a vyššími dávkami.

Obecně lze říci, že objektivní srovnání jednotlivých léčebných metod, zejména RT a RAPE, je prakticky nemožné kvůli odlišné cílové skupině pacientů a neexistenci prospektivní randomizované studie. Retrospektivní data jsou zkreslená (rozdílný staging T vs. pT, rozdíly v GS z biopsie a RAPE, technický pokrok, nutnost dlouhé doby sledování).

Co potřebuje radioterapeut znát a vyšetřit před indikací a zahájením léčby zářením?

Před indikací jakékoliv léčby je nutné zjištění rozsahu onemocnění, k jehož klasifikaci se používá TNM systém (7. vydání z roku 2009, česká verze z roku 2011). Pouze histologická verifikace na podkladě provedené cílené biopsie prostaty pod ultrazvukovou kontrolou je však jednoznačným potvrzením zhoubného nádoru prostaty. Pro radioterapeuty je přínosné znát i mapu biopsie, čili vpichy, ze kterých byla biopsie pozitivní. V této oblasti je možné dávku eskalovat. Kromě verifikace onemocnění a určení histologického typu slouží biopsie i k určení diferenciaci nádoru. Diferenciace vyjádřená tzv. Gleasonovým skórem (GS) má velký prognostický význam.

Dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) verze 4.2011 je součástí předléčebných (stagingových) vyšetření per rektum (DRE) a scin-

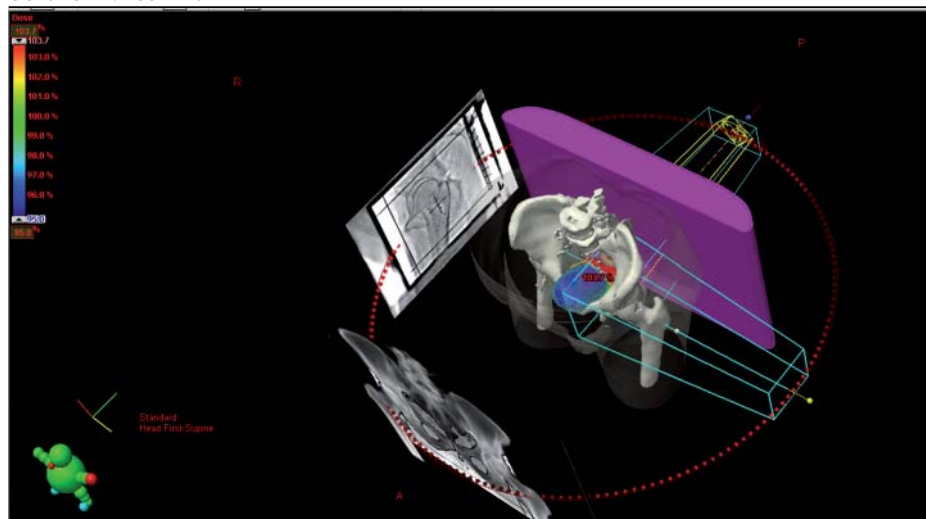
tigrafie skeletu, kterou provádíme u T1 při hladině $PSA > 20$ ng/ml, nebo u T2 při hladině $PSA > 10$ ng/ml nebo při $GS \geq 8$ nebo u nádorů T3, T4 nebo u pacienta s klinickými příznaky. CT pánve nebo magnetická rezonance (MRI) je indikována u nádorů T3, T4, nebo u T2 při pravděpodobnosti postižení uzlin $> 20\%$. U lokálně pokročilého onemocnění je přesnější metodou magnetická rezonance, na které je lépe patrné případné prorůstání nádoru mimo prostatu. Pacienti s očekávanou dobou přežití kratší než 5 let jsou posuzováni individuálně na základě symptomatologie a rizika. Pacienti jsou na základě vstupních vyšetření rozdělováni do čtyř skupin rizika rekurence: nízké, střední, vysoké a velmi vysoké. Dávka i cílový objem jsou pro jednotlivé skupiny rozdílné. U středního a vysokého rizika se radioterapie kombinuje i s hormonální léčbou, jejíž délka se liší. Léčebný protokol používaný na radioterapii v Komplexním onkologickém centru Nový Jičín je uveden v tabulce 1.

Jaké jsou možnosti radikální radioterapie?

Pro zevní radioterapii u karcinomu prostaty je limitující těsná blízkost konečníku a močového měchýře. Při překročení tolerančních dávek těchto orgánů může dojít k vážným zejména pozdním poradiačním změnám. V současné době se využívá v zevní radioterapii vysokoenergetického brzdného záření, které vzniká v lineárních urychlovačích a techniky tzv. trojrozměrné konformní radioterapie (3D CRT). Podstatou této metody je tvarování

Tabulka 1. Cílové objemy a dávky používané v KOC NJ

Riziko rekurence		TRT samostatná	TRT v kombinaci s BRT	BRT
nízké T1-T2a + PSA < 10 + GS ≤ 6	PTV	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3 mm
	technika	IMRT – Rapid arc, denně IGRT	konformní RT (6 polí) nebo IMRT	HDR BRT nebo PBRT
	dávka	76 Gy ve 38 frakcích – 78 Gy ve 39 frakcích 5 frakcí/ týden	45 Gy v 25 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy HDR BRT (ve 3. a 5. týdnu TRT) PBRT 145 Gy na ref. izodóze, Deq = 76 Gy
střední T2b+T2c nebo GS 7 nebo PSA 10-20	PTV	PTV 1 prostata + proximální SV PTV 2 distální SV	prostata + semenné váčky + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3 mm
	technika	SIB IMRT – Rapid arc, denně IGRT	konformní RT (6 polí) nebo IMRT	HDR BRT
	dávka	80 Gy ve 40 frakcích 60 Gy ve 40 frakcích 5 frakcí/ týden	50,4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 9 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
vysoké T3a, T3b, T4 nebo GS 8-10 nebo PSA > 20	PTV	PTV 1 malá pánev PTV 2 prostata + proximální semenné váčky > 60%, resp. 2 cm + bezpečnostní lem	pánev	prostata + báze semenných váčků + lem 3 mm
	technika	IMRT – Rapid arc, denně IGRT	box technika nebo IMRT	HDR BRT
	dávka	PTV1 50,4 Gy ve 28 frakcích PTV2 26 Gy ve 13 fr. – 28 Gy ve 14 frakcích 5 frakcí/ týden	50,4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 9 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
		+ hormonální manipulace		

Obrázek 1. Technika IMRT RA**Tabulka 2.** Indikace PBRT

	vhodné low risk	možné (kombinace s EBRT)	nevhodné
PSA (ng/ml)	<10	10-20	>20
Gleason skóre	2-6	7	8-10
Stadium	T1c-T2a	T2b-T2c	T3
IPSS	0-8	9-19	>20
Prostate volume (g)	<40	40-60	>60
TURP±	déle než 6 m od výkonu		

svazku záření přesně podle tvaru cílového objemu. Ke stanovení cílového objemu a výpočtu dávky v nádoru a v kritických orgánech se používá 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. Tato technika umožní velmi přesné ozáření cílového objemu s minimálním zatížením okolních zdravých tkání. Aplikované dávky v cílovém objemu bez překročení tolerančních dávek okolních orgánů a tkání se při použití techniky konformní radioterapie pohybují mezi 72–74 Gy.

Další zvyšování dávky je možné s použitím **intenzitně modulované radioterapie** (IMRT). Používá se od devadesátých let minulého století. Teoretickým principem je rozdělení ozařovacího pole na mnoho tužkových svazků s různou intenzitou. Dávky, které je možné aplikovat při technice IMRT do cílového objemu s ohledem na kritické orgány, se pohybují kolem 80 Gy. S použitím techniky IMRT může dojít ke snížení toxicity zdravých tkání i přes použití vysokých dávek záření. Zelefsky, a kol. publikoval studii, ve které srovnával pacienty léčené 81 Gy buď technikou 3D CRT (n = 61), nebo IMRT (n = 171) (7). Zjistil, že genitourinární (GU) i gastrointestinální (GIT) toxicita je výrazně nižší u pacientů léčených technikou IMRT. Tyto

výsledky potvrdilo i několik dalších studií s dávkami v rozmezí 76 až 86,4 Gy. Technika IMRT kromě snížení toxicity umožňuje další dávkovou eskalaci vedoucí ke zlepšení přežití bez biochemické recidivy onemocnění (BFS) (8). Pokud svazek záření mění se pohybem lamel během ozáření rotuje kolem pacienta, hovoříme o technice tzv. **rapid arc**. Její hlavní výhodou je rychlost ozáření. V tomto případě jedna frakce záření trvá asi tři minuty, včetně přesného nastavení pacienta. Technika IMRT rapid arc je znázorněna na obrázku 1.

Konformita dávky v cílovém objemu se tedy stále zlepšuje, nicméně s sebou může nést i riziko podzáření způsobené nepřesným nastavením pacienta nebo pohyby prostaty. Nepřesnosti nastavení se minimalizují použitím fixačních pomůcek a laserovým zaměřením. Kontrolu nastavení je možné provádět též použitím portálového zobrazování. Nepřesné ozáření může být též způsobeno pohybem prostaty v závislosti na náplni rekta nebo močového měchýře. Nové technologie, ke kterým patří tzv. **image guided radioterapie** (IGRT), umožňují naprosto přesné zaměření a ozáření cílového objemu. IGRT používá pro denní kontrolu přesnosti polohy zlatých zrn zavedených transrektálně do prostaty před léčbou a elektronické vyhodnocení těchto odchylek s případnou korekcí polohy stolu – electronic portal imaging device (EPID). Hodnocení odchylek nastavení a pohybů prostaty

slouží i ke stanovení optimálního bezpečnostního lemu kolem prostaty (set up margin).

Pro další zvýšení přesnosti je integrální součástí lineárního urychlovače CT, které se provede před vlastním ozářením a srovná se obraz s obrazem získaným při plánování léčby zářením, jedná se o systém tzv. **cone beam CT** (CBCT).

K dávkové eskalaci slouží **zevní RT pomocí korpuskulárního záření**, kam řadíme neutronové a protonové záření. Protonový svazek se odlišuje od fotonového ve fyzikálním chování. Tyto vlastnosti nabízejí možné výhody oproti standardním fotonům zejména ve snížení dávky ve zdravé tkáni. Náklady této léčby jsou však nesmírně vysoké. Cena léčby by tak byla neúměrně vysoká ve srovnání s technikou IMRT. Analýza z roku 2007 ukázala, že průměrná cena léčby protony a IMRT je v USA dvojnásobná bez většího rozdílu na kvalitu přežití (9). V současné době jedinými typy nádorů, u nichž existují důkazy o nadřazenosti protonů nad fotony na základě klinických výsledků, jsou chordomy a oční nádory. V současnosti však neexistuje žádné randomizované porovnání dat protonové terapie a techniky IMRT a zůstávají nezodpovězeny otázky, zda teoretické výhody mají skutečný klinický přínos a zda se vyváží náklady spojené s protonovou terapií (10).

Novinkou v aplikaci léčby zářením je **rychlost dodání dávky záření**, tedy doba, po kterou radioterapie probíhá. Nádory prostaty se považují za nádory s nízkou frakcí proliferujících buněk. Z radiobiologického hlediska je proto u karcinomu prostaty vyšší dávka na frakci optimální.

Krátké kurzy velmi konformní radioterapie využívají extrémně vysokých dávek záření na jednotlivou frakci. Tento přístup je známý jako **stereotaktická radioterapie** (SBRT). Představa o léčbě rakoviny prostaty vyššími jednotlivými dávkami v několika málo frakcích není nic nového. Bohužel neexistuje zatím dostatek studií hodnotících SBRT u rakoviny prostaty.

Kromě technik zevní radioterapie, vývoj znamenala i **brachyterapie** (BRT), která též využívá akcelerace v léčbě zářením. Intersticiální brachyterapie prostaty představuje vynikající konformní radioterapii umožňující použití vysokých dávek záření. Ve srovnání se zevní radioterapií její hlavní výhodou je aplikace zdrojů záření přímo do prostaty a prudký pokles dávky do okolí, což umožňuje lepší šetření okolních zdravých tkání a téměř žádný vliv pohybů prostaty.

Jaké jsou indikace brachyterapie?

Doporučení ABS (American Brachytherapy Society) pro indikaci samostatné permanentní implantace v souladu s doporučením evrop-

ských společností pro radiační onkologii a urologické společnosti (ESTRO/EAU/EORTC) považuje za nejvhodnější kandidáty pacienty s: PSA < 10 ng/ml, GS 5–6 a objemem prostaty < 40 ml. Pro kombinaci zevní radioterapie a permanentní brachyterapie jsou indikováni pacienti s: T2b, T2c nebo GS 8–10 nebo PSA > 20 ng/ml. Indikace PBRT jsou uvedeny v tabulce 2.

Intersticiální dočasná implantace s použitím high dose rate afterloadingu (HDR brachyterapie) využívá radioizotop iridium Ir192 a je obvykle kombinována se zevní radioterapií.

Indikační kritéria podle doporučení GEC/ESTRO–EAU pro kombinaci zevní radioterapie a HDR brachyterapie jsou následující: T1b až T3b, jakéhokoliv GS, PSA < 100 ng/ml a N0, M0. Samostatná HDR brachyterapie je doporučována pouze v klinických studiích u pacientů s iniciálním PSA < 10 ng/ml a s Gleason skóre maximálně 6, též při vzniku lokální recidivy po selhání zevní radioterapie.

K relativním kontraindikacím BRT patří skóre mezinárodní prostatických symptomů (IPSS) > 15, objem prostaty < 20 ml nebo > 50–60 ml, invaze do semenných váčků, anatomicky nepřiznivý oblouk stydkých kostí. Velký objem prostaty může být technickým problémem, proto je někdy vhodné podání hormonální terapie před BRT. Ale i u těchto pacientů lze s použitím vhodné polohy dosáhnout dobrých parametrů kvality implantátu.

Jaké jsou techniky brachyterapie?

Brachyterapie je metoda sloužící k dodání vysoké dávky do prostaty. Její výhodou je prudký pokles dávky do okolí.

Brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty není žádnou novinkou. První aplikace otevřenou perineální technikou byla provedena již v roce 1914 Pasteauem. Obrovský rozmach brachyterapie u karcinomu prostaty byl zaznamenán v souvislosti s rozvojem nových technologií, zejména umožněním navigace zaváděných jehel pomocí transrektální sonografie.

V současné době se v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty používá permanentní low dose rate (LDR) implantace s palladiovými (Pd103) nebo jódovými zrny (I125) nebo dočasná vysokodávková – high dose rate (HDR) brachyterapie s použitím iridiových zrn (Ir192). Permanentní i dočasná implantace je možné kombinovat se zevní radioterapií.

Permanentní brachyterapie je relativně jednoduchá procedura s velmi krátkou dobou hospitalizace, s brzkým zotavením a s rychlým návratem k běžným aktivitám. U pacientů s ní-

kým rizikem rekurence má PBRT velmi dobré výsledky s dlouhodobým vysokým přežitím bez biochemické recidivy onemocnění (11). Velmi důležitým faktorem je zde lékař se zkušeností a dovednostmi BRT. Kvalita implantátu, čili technické dovednosti lékaře, významně ovlivňují výsledky léčby. Neméně důležitá je i křivka učení.

Na rozdíl od PBRT, kdy jsou radioaktivní zrna trvale implantována do prostaty (obrázek 2), HDR BRT používá dočasné transperineální umístění katétrů do prostaty. Radioaktivním zdrojem je iridium 192, které se do jednotlivých katétrů dostává automaticky na dobu několika málo minut. Tato tzv. stepping source technologie dokáže objemovou optimalizaci díky umístění zdroje a modifikací časů dle 3D zobrazení a dle individuálního předpisu dávky. Toto napomáhá zabránit vzniku hot a cold spotů, které se mohou objevit u permanentní implantace, pokud jsou zrna implantovaná příliš blízko nebo příliš daleko od sebe. HDR BRT má několik potenciálních výhod oproti PBRT. HDR katetry mohou být umístěny mimo kapsulu nebo do semenných váčků, a tím je možné ozářit i periprostatickou oblast. Je nepreciznějším způsobem dodání dávky do prostaty: je více konformní než zrna, protony, IMRT či 3D CRT. Permanentní implantace je ireverzibilní. Pokud je již zrno umístěno, nemůžeme s ním pohnout, přemístit ho, odstranit či aplikovat jinak. HDR katetry mohou být přemístěny, přidány, odstraněny a znovu implantovány. Implantace dokonce může být odstraněna a ozáření neprovedeno. Permanentní zrna musí být objednána předem a v případě neprovedení BRT to způsobí ztrátu několik desítek tisíc. U PBRT existují restrikce s ohledem na těhotné ženy a děti, které by neměly být v těsné blízkosti cca 2 měsíce po implantaci, u HDR BRT existuje plná radioprotekce.

Stejně jako u PBRT může být HDR BRT použita jako monoterapie u pacientů s nízkým rizikem.

Je možné použít brachyterapii u mladších mužů?

Studie hodnotící výsledky u více než 2 000 mužů s karcinomem prostaty T1–T2, N0, M0 analyzovala, zda je spojen věk s progresí onemocnění. Mladších než 60 let zde bylo 11 % pacientů. Nebyl však nalezen signifikantní rozdíl v době bez progresu u mužů mladších 60 let nebo starších (12). Výsledky u mužů ještě mladších (méně než 50 let) hodnotila další práce s podobným závěrem (13). Tato metoda léčby by tedy mohla být používána i u mladších pacientů.

Co v současné době nelze považovat za standardní léčbu?

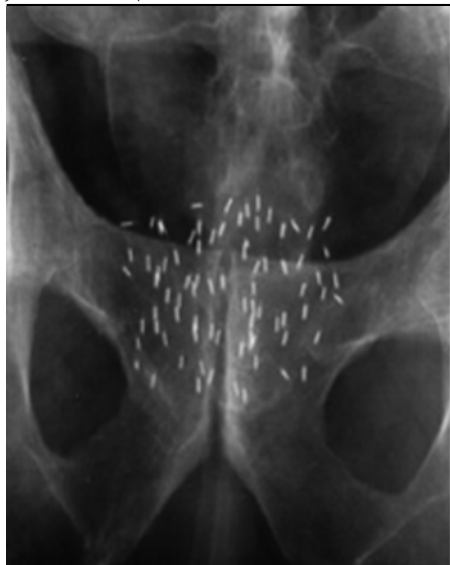
Radioterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty patří mezi léčebné modalit s kura- tivním efektem. Lokální kontrola i přežití závisí na velikosti aplikované dávky záření. Potvrzení vlivu dávky záření na biochemickou kontrolu onemocnění randomizovanými studiemi je uvedeno v tabulce 3, existují i studie prokazující vliv dávky na celkové přežití. Na podkladě těchto zjištění se měnily používané dávky záření. Po roce 1999 ve Spojených státech amerických používalo dávku záření vyšší než 72 Gy 48 % institucí, v roce 1994 to byla pouze 3 % pracovišť. Taktéž se změnil pohled na brachyterapii, kterou v roce 1999 používalo 28 % pracovišť, v roce 1994 pouze 3 %.

Dávku nižší než 72 Gy nemůžeme považovat za kurativní. Dle standardů SROBF je minimální dávkou 75 Gy u nízkého rizika rekurence. Pracoviště musí splňovat podmínky Národních radiologických standardů pro radikální radioterapii a brachyradioterapii (v případě její aplikace u tohoto onemocnění). Za standardní techniky u lokalizovaného karcinomu prostaty jsou považovány: 3D CRT, IMRT, IGRT, BRT.

Tabulka 3. Vliv dávky RT na biochemickou kontrolu onemocnění

Studie	Počet pacientů	Podskupiny	Dávka (Gy)	bNED	p hodnota
Fiveash	102	T1–2, GS 8–10	> 70	88 %	0,02
			< 70	65 %	
Pollack	301	T1–3, PSA>10	78	62 %	0,01
			70	43 %	
Kupelian	1 041	všechny	≥ 72	87 %	< 0,001
			< 72	51 %	
Zelevsky	743	střední riziko	> 75,6	79 %	0,04
			< 70,2	55 %	
		vysoké riziko	> 75,6	58 %	0,03
			< 70,2	32 %	

Obrázek 2. Permanentní brachyterapie, zavedená jodová zrna v prostatě



Jaké má současná radioterapie nežádoucí účinky a jaký je její vliv na kvalitu života?

Při rozhodování, kterou léčebnou modalitu zvolit, hraje významnou roli toxicita léčby a její vliv na kvalitu života. Vyhodnocování kvality života je relativně mladou disciplínou a prospektivních dat je proto zatím velmi málo.

Akutní toxicita zevní radioterapie nízkého stupně (dle RTOG G1) se objevuje u 70–80 % pacientů. Akutní urogenitální toxicita stupně 2 se objevuje u 30–50 % pacientů léčených konvenční zevní radioterapií a u 20–40 % pacientů léčených konformními technikami. Akutní gastrointestinální toxicita G2 je popisována u 30–40 % pacientů s konvenční radioterapií a u 15–25 % mužů ozářených konformně (14, 15).

Vážná pozdní toxicita (stupně 3–4 dle RTOG), která byla limitující pro konvenční techniky, je s používáním nových technik radioterapie velmi nízká (do 5%). Dávková eskalace s použitím techniky IMRT je zatížena nižší toxicitou než konformní radioterapie (16).

Tabulka 4. Toxicita léčby

	RAPE	TRT	BRT	BRT+TRT
„pohodlí“	++	+	++++	+
inkontinence	+++ 4–50 %	+	+	+
střevní symptomy	+	+++ G2 30–40 % konv. 15–25 % konf.	++	+++
iritační symptomy	+	++ G2 30–50 % konv. 20–40 % konf.	++++	++++
erektilní dysfunkce	++ 20–70 %	++ 20–45 %	++	++ 20 %

Důvody pro odmítání radioterapie pro vznik poststatinického měchýře či rektálního krvácení a syndromu jsou proto v současné době minimální. Pozdní toxicita se objevuje zpravidla do 2 let od skončení terapie.

Toxicita brachyterapie se projevuje nejvíce v oblasti močových cest (urgence, časté močení, pálení při močení, pocit neúplného vyprázdnění). Zpravidla odezní několik měsíců po léčbě a po jednom roce se kvalita života vrací ke vstupním hodnotám. Pozdní komplikace zahrnují strikturu uretry, hemoragickou cystitidu, inkontinenci, a to zejména u mužů, kteří prodělali v minulosti trasuretrální resekci prostaty. Riziko striktury uretry je popisováno v 5 letech od 5 % do 12 % a je v korelaci s aplikovanou dávkou na uretru.

Sexuální funkce jsou radioterapií také ovlivněny. Důležitou roli hraje věk pacienta, komorbidita, jako např. diabetes mellitus, předléčebné erektilní funkce. Její etiologie je multifaktoriální. Novější analýza 31 prací, kterou provedl panel Americké urologické společnosti, ukázala velmi široký rozptyl dat a potřebu lepší metodologie hodnocení: kompletní erektilní dysfunkce po RAPE v rozmezí 26–100 %, 8–85 % po zevní RT, 14–61 % po BRT, částečná erektilní dysfunkce po RAPE 16–48 %, 21–47 % po zevní RT a 21 % po BRT (17). U zevní radioterapie je zvýšena pravděpodobnost vzniku sekundárních malignit rekta a močového měchýře, event. sarkomů v oblasti pánve. Riziko může být pravděpodobně sníženo s použitím konformních technik.

V budoucnu dále zlepšení plánování RT a nové techniky RT sníží vedlejší účinky a povolí aplikaci vyšších dávek. Je též možné se více zaměřit na močovou trubici a hrdlo močového měchýře (18).

Srovnání toxicity základních léčebných modalit je uvedeno v tabulce 4.

Co je to bounce fenomén?

Jedná se o přechodné benigní zvýšení hladiny PSA, zpravidla jeden až dva roky po skončení léčby zářením. Hodnota PSA se nejčastěji zvyšuje

o 0,2–1,0 ng/ml, nicméně asi u 20 % pacientů se zvyšuje i o 1,0–2,0 ng/ml (19). Dle nedávno publikované studie až 44 % zvýšení PSA odpovídající selhání léčby dle Phoenix definice (nadir + 2 ng/ml) je zvýšením benigním (tzv. bounce fenoménem) (20). Bounce fenomén se častěji objevuje u mladších mužů. Jelikož neexistuje žádný způsob, jak rozeznat bounce fenomén od selhání, je nutné záchrannou léčbu nezahajovat ihned a vyčkat dalších odběrů. Na druhou stranu může být bounce fenomén prediktorem úspěšnosti léčby.

Kdo má pacienta dispenzarizovat?

Po radikální prostatektomii či radioterapii je doporučeno pravidelné sledování hladiny PSA a rektální vyšetření (DRE). Po radioterapii PSA klesá velmi pomalu (i 3 roky), optimální hodnota a rychlost jejího dosažení jsou nejasné, nicméně PSA menší než 0,5 ng/ml je prognosticky příznivé. U asymptomatických pacientů a u nízkých hladin PSA se nedoporučuje rutinní provádění scintigrafie skeletu ani jiných zobrazovacích metod. Není také doporučena opakovaná biopsie.

Po kurativní radioterapii by dispenzarizaci pacienta měl provádět radiační onkolog ve spolupráci s urologem. ASTRO definice biochemického relapsu po RT z roku 1996 zahrnuje tři po sobě následující zvýšené hodnoty ve srovnání s nadirem (nejnižší dosažená hodnota po léčbě). V roce 2006 se tato definice modifikovala (tzv. ASTRO Phoenix konsenzus) na zvýšení o 2 ng/ml nad nadir. Tuto definici je možné použít i u pacientů se současnou hormonální léčbou.

Rozdíl mezi adjuvantní radioterapií a salvage? Kdy je vhodné pacienta odeslat k následné léčbě?

Po úspěšné RAPE by nedetekovatelné hodnoty PSA měly být dosaženy do 3 týdnů. Adjuvantní radioterapie je indikována po RAPE u pacientů s rizikovými faktory: v případě pozitivních okrajů (zejména v délce více jak 10 mm nebo 3 a více pozitivních míst), u pT3b, u extrakapsulárního šíření, v případě nenulového PSA. Význam a přínos adjuvantní RT potvrdily randomizované studie (21, 22, 23).

Pacient by měl být k naplánování léčby odeslán po obdržení výsledku definitivní histologie či při nenulovém PSA. K adjuvantní radioterapii na oblast lůžka nádoru se využívá nejčastěji technika IMRT a doporučená dávka záření se pohybuje kolem 66 Gy.

Jako selhání léčby po RAPE jsou definovány dvě následující hodnoty 0,2 ng/ml nebo vyšší.

Nejdůležitější pro další postup je definovat, zda se jedná o lokální či vzdálený relaps onemocnění.

nění. K parametrům, které pomohou zjistit, o jaký relaps se jedná, patří: PSA velocita, PSA doubling time, Gleason skóre, histopatologické stádium, čas mezi primárním výkonem a relapsem.

V případě lokální recidivy po radikální prostatektomii se doporučuje radioterapie (tzv. salvage RT), která by měla být zahájena ne později než při dosažení hodnoty PSA 1,0–1,5 ng/ml. Vyšší PSA před zahájením salvage RT koreluje s horšími výsledky (24).

Terapie lokálně pokročilého karcinomu prostaty

Použití chirurgické léčby u těchto pacientů je kontroverzní. Důvodem je vysoká pravděpodobnost pozitivních okrajů a pozitivních lymfatických uzlin. Přímé srovnání chirurgie a kombinace radioterapie s hormonální léčbou však neexistuje. V současné době se objevují práce obhajující místo radikální prostatektomie i u této skupiny pacientů. Neoadjuvantní terapie před prostatektomií však indikována není, nezlepšuje přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS) ve srovnání se samostatnou RAPE.

Pětileté přežití pacientů s onemocněním T3, T4 léčených samostatnou zevní radioterapií se pohybuje od 40–75 %, 10leté přežití od 35–55 %. U této skupiny pacientů je proto vhodná kombinace jednotlivých metod, např. zevní radioterapie s neoadjuvantní a konkomitantní hormonální léčbou, což prokázala i řada velkých randomizovaných studií. Na základě těchto dat jsou muži s lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčení kombinací radioterapie a hormonální léčby. Současná analýza EORTC studie 22961 prokázala přínos dlouhodobé (3leté) adjuvantní hormonální terapie (HT) po radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním ve srovnání se šestiměsíčním podáním (25). Delší aplikace HT zlepšila 10leté celkové přežití bez zhoršení kvality života a zvýšení kardiiovaskulární toxicity.

RTOG studie 9413 odpověděla na otázky, zda u pacientů s vysokým rizikem postižení lymfatických uzlin (dle Roachovy formule $\geq 15\%$) ozařovat celou pánev a zda kombinovat s radioterapií hormonální léčbu a v jakém sledu (26). Celkové přežití a přežití bez progresu onemocnění (PFS) bylo lepší v rameni s neoadjuvantní a konkomitantní hormonoterapií a ozařením celé páneve ve srovnání s ozařením pouze prostaty nebo podáním hormonální léčby pouze po ozaření, nicméně statistickou významnost se nepodařilo potvrdit. Předpokládaným zdůvodněním lepších výsledků neoadjuvantní hormonální léčby s ozařením celé páneve leží v imunitní modulaci

antiandrogenní léčby. Pacienti s vysokým rizikem rekurence jsou proto indikováni k neoadjuvantní a konkomitantní šestiměsíční hormonální léčbě a následně k adjuvantní hormonoterapii.

Chemoterapie používaná dnes standardně u hormonálně refrakterního onemocnění by mohla být použita i v adjuvantní léčbě u vysoce rizikových pacientů. V současné době probíhá několik prospektivních studií hodnotících časovou adjuvantní chemoterapii.

Literatura

1. Heidenreich A, Bastian PL, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer, EAU 2012.
2. Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G, et al. Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. Arch Intern Med 2007; 167(18): 1944–1950.
3. Tewari A, Divine G, Chang P, et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy – a propensity scoring approach. J Urol. 2007; 177(3): 911–915.
4. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the PSA era: a large single institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy. J Clin Oncol 2002; 20: 3376–3385.
5. Kupelian PA, Khuntia D, Potters L, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 25–33.
6. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(5): 1310–1317. Epub 2010 May 20.
7. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol. 2000; 55(3): 241–249.
8. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006; 176(4 Pt 1): 1415–1419.
9. Kanski A, Speier W, Hanlon A, et al. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? J Clin Oncol. 2007; 25(24): 3603–3608.
10. Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. J Clin Oncol. 2008; 26(15): 2590–2591; author reply 2593–2596.
11. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2005; 173(5): 1562–1566.
12. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, et al. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. J Urol. 2009; 181(4): 1665–1671; discussion 1671.
13. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, et al. Biochemical and functional outcomes following brachytherapy with or without supplemental therapies in men < or = 50 years of age with clinically organ-confined prostate cancer. Am J Clin Oncol 2008; 31(6): 539–544.
14. Pollack A, Zagars G, Starkshall G, et al. Conventional vs conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 555–564.
15. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for

adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 935–939.

16. Dolezel M, Odrázka K, Vaculikova M, et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. Strahlenther Onkol. 2010; 186(4): 197–202. Epub 2010 Mar 26.
17. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Update Panel. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. J Urol. 2007; 178(2): 597–601.
18. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012; 61(1): 112–127. Epub 2011 Oct 6.
19. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I (125) permanent seed implant for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2008; 88(1): 102–107.
20. Thompson A, Keyes M, Pickles T, et al. Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125)I prostate brachytherapy: Can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Feb 2.
21. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol. 2007 Sep 20; 25(27): 4178–4186.
22. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95.
23. Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach III M, van Poppel H, Zietman A. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2009 Jun 20; 27(18): 2924–2930. Epub 2009 May 11. Eur Urol. 2012; 61(3): 443–451. Epub 2011 Oct 21.
24. Loeb S, Roehl KA, Viarakasit DP, Catalona WJ. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Eur Urol. 2008; 54(1): 88–94. Epub 2008 Apr 1.
25. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010 Nov; 11(11): 1066–1073. Epub 2010 Oct 7.
26. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(3): 646–655. Epub 2007 May 24.

Článek přijat redakci: 23. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2012

**doc. MUDr. Renata Soumarová,
Ph.D., MBA**

Oddělení radioterapie a onkologie
a Komplexního onkologického centra
Purkyňova 2138/16, 741 01 Nový Jičín
renata.soumarova@radioterapie.cz



**Komentář k článku Soumarová R, a kol. „Možnosti radioterapie karcinomu prostaty“
Urol. praxi, 2012; 13(5): 192–198**

Urol. praxi, 2012; 13(5): 199

Radioterapie karcinomu prostaty prodělala v posledních letech bouřlivý rozvoj. Zavedení moderních technologií, jako je radioterapie s modulovanou intenzitou, obrazem řízená radioterapie, permanentní i dočasná brachyterapie či stereotaktická radioterapie umožňuje do klinické praxe eskalovat dávku za současného snížení toxicity léčby. V České republice došlo od roku 1997 k navýšení dávek z úrovně 60–66 Gy aplikovaných konvenční radioterapií až na 78–82 Gy při využití radioterapie s modulovanou intenzitou. Použití techniky simultánního integrovaného boostu za pomoci obrazem řízené radioterapie či hypofrakcionovaného stereotaktického ozáření (CyberKnife) umožňuje ozářit cílový objem ekvivalentem dávky 90 Gy. Díky brachyterapii je možno dokonce pacienta ozářit ekvivalentem dávky vysoce převyšujícím 90 Gy. Klinický benefit eskalace dávky byl jednoznačně potvrzen retrospektivními i prospektivními randomizovanými studiemi. Použití vyšší dávky vede ke snížení biochemického relapsu, lepší lokální kontrole a redukcí úmrtí na nádor prostaty.

Bohužel právě bouřlivý rozvoj radiační technologie znemožňuje přesnou komparaci onkologických léčebných výsledků moderní radioterapie s operačním výkonem. Retrospektivní komparativní data jsou vzhledem k použitým technikám, suboptimální dávce a rozdílné struktuře pacientů často de facto neinterpretovatelná a zahájení prospektivních randomizovaných studií s dobrým designem a velkým počtem pacientů v nedohlednu.

O to významnější je úzká mezioborová spolupráce mezi urology a (radiačními) onkology, která umožní vzájemnou informovanost obou oborů i pacientů a tím i individualizovanou léčbu, která je v onkologii nezbytná.

MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

KOC Pardubická krajská nemocnice, a.s. a Multiscan, s.r.o.

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

dolezelm@email.cz