

RÁDIOTERAPIA KARCINÓMU PROSTATY

Pavol Dubinský

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a. s.

Rádioterapia spolu s radikálnou prostatektómiou, pozorným sledovaním a hormonálnou liečbou predstavuje základnú liečebnú modalitu karcinómu prostaty. V podobe externej rádioterapie alebo brachyterapie, samostatne alebo v kombinácii s inými modalitami, poskytuje kuratívnu možnosť pre pacientov s ochorením bez metastáz. Konformná rádioterapia umožňuje zmenšiť objem ožiarených zdravých tkanív a tým znížiť toxicitu liečby. Plánovanie konformnej rádioterapie sa opiera o rozsiahly klinický výskum a má dobre definovaný štandardný postup. Viaceré otázky v rádioterapii zostávajú otvorené a sporné. Je to najmä porovnanie dlhodobých výsledkov modernej rádioterapie a prostatektómie, klinický význam ďalšieho zvyšovania konformity ožarovania pomocou rádioterapie s modulovanou intenzitou a lokalizácie cieľa, význam eskalácie dávky žiarenia v jednotlivých prognostických skupinách, optimálna frakcionácia pri predpokladanom nízkom pomere α/β , rozsah ožarovaneho objemu, najmä ožarovanie panvových lymfatických uzlín, časovanie a trvanie deprivácie androgénov v jednotlivých rizikových skupinách, indikácia pooperačnej a záchranej rádioterapie a relatívna efektivita brachyterapie.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, rádioterapia, deprivácia androgénov.

RADIOTHERAPY PROSTATE CANCER

Radiotherapy, radical prostatectomy, watchful waiting and hormonal therapy are the basic treatment modalities for prostate cancer. External beam radiotherapy and brachytherapy alone or in combination with other means of treatment represents curative option for non-metastatic disease. Conformal radiotherapy improves toxicity profile by reduction of volumes of irradiated normal tissues. Conformal radiotherapy planning is based on extensive clinical research and is well understood and standardized. There are some unresolved questions and controversies in prostate cancer radiotherapy. The most predominant are as follows: long term treatment outcomes with prostatectomy versus modern radiotherapy, the clinical value of intensity modulated radiotherapy and target localization, dose escalation in various prognostic groups, optimal fractionation in presumed low α/β ratio, volumes to be irradiated, mainly the role of pelvic irradiation, timing and duration of androgen deprivation therapy in various risk groups, indication of postoperative and salvage radiotherapy and relative efficacy of brachytherapy.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, androgen deprivation.

Onkologie, 2008; 2(4): 239–245

Výber lokálnej liečby

Stratifikácia ochorenia

Stratifikácia ochorenia podľa pravdepodobnosti zlyhania lokálnej liečby je nevyhnutná jednak pre rozhodnutie o liečbe a tiež pre porovnanie výsledkov liečby (1). Najčastejšie je citovaná stratifikácia podľa NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), ktorá je použitá v ďalšom texte (2) (tabuľka 1).

Porovnanie možností liečby

Zatiaľ nemáme dostatok randomizovaných štúdií, ktoré by nás jednoznačne usmernili pri rozhodovaní o liečbe. Okrem charakteristík nádoru by sa rozhodnutie malo opierať aj o celkový zdravotný stav pacienta a predpokladanú dĺžku života (3). V selektovaných prípadoch s nízkym rizikom môže byť pozorné sledovanie s oddialením intervencie podľa zdvojovacieho času PSA s opakovanou biopsiou vhodnou voľbou (4, 5).

Je mimoriadne náročné vykonať randomizovanú štúdiu, ktorá by porovnávala radikálnu prostatektómiu a rádioterapiu. Niektoré štúdie fázy III museli byť zastavené pre nedostatočný nábor pacientov (6, 7). Určité informácie nám môže priniesť prebiehajúca britská štúdia (ProtecT) porovnávajúca radikálnu prostatektómiu, konformnú rádioterapiu a pozorné sledovanie (8).

Mnohé veľké retrospektívne analýzy svedčia pre porovnateľné 10–15-ročné bezrelapsové a celkové prežítie pri operácii a rádioterapii (úroveň dôkazu 3) (9, 10, 11, 12, 13).

Z týchto výsledkov vychádzal už NIH konsenzus z roku 1989 a tiež odporúčania (EUA) (1). Najnovšia aktualizácia skupiny AUA (Americká urologická spoločnosť) pre klinické odporúčania pre lokalizovaný karcinóm prostaty uvádza operáciu a tiež externú konformnú rádioterapiu a brachyterapiu permanentnými implantmi ako akceptovanú kuratívnu liečbu (14). Pacient by mal byť informovaný o rozdielnom profile toxicity pri jednotlivých lokálnych modalitách. Žiadna modalita pri AUA analýze nepreukázala významne vyššie kumulatívne celkové riziko komplikácií.

V pozadí rozhodnutia o liečbe stoja nakoniec rôzne aspekty kvality života a preferencia informovaného pacienta (15, 16).

Externá rádioterapia

Technologický pokrok v rádioterapii umožnil výrazné zvýšenie presnosti liečby. Určenie cieľového objemu a rizikových orgánov v axiálnych CT rezoch s následnou trojdimenzionálnou rekonštrukciou a ožarovanie pomocou tvarovaných polí (trojdimenzionálna konformná rádioterapia – 3DCRT) sa považuje za základný predpoklad bezpečnej liečby, najmä pri dávke nad 70 Gy. Technológia 3DCRT bola

zavedená do bežnej klinickej praxe koncom 90. rokov, pričom celý proces pozostáva z niekoľkých presne definovaných krokov (17, 18). Niektoré dôležité odporúčania a minimálne požiadavky na technologické zabezpečenie sú uvedené v ďalšom texte, celý proces by mal byť súčasťou podrobného protokolu na jednotlivých pracoviskách radiačnej onkológie.

Stanovenie klinického cieľového objemu

Lokalizácia tumoru má pre externú rádioterapiu len malý význam, pretože cieľom (GTV – *gross tumour volume*) je ožiarenie celej prostaty, prípadne zjavného šírenia nádoru mimo prostatu. O rozsahu klinického cieľového objemu (CTV – *clinical target volume*) rozhoduje najmä pravdepodobnosť extrakapsulárneho šírenia a infiltrácie semenných mechúrikov, prípadne aj pravdepodobnosť regionálnych uzlinových metastáz. Vychádzajúc z viacerých prác, ktoré analyzovali vzťah medzi rozsahom šírenia nádoru a klinickými rizikovými

Tabuľka 1. Rizikové skupiny pre všetkých M0 pacientov (2)

riziko	TNM	Gleason	PSA
nízke	T1–T2a	≤6	<10
stredné	T2b–T2c	7	10–20
vysoké	T3a	8–10	20 <
veľmi vysoké	T3b–T4, N1	–	–

faktormi, je možné stanoviť odporúčania, ktoré sú zahrnuté v tabuľke 2.

Plánovaný cieľový objem

Šírka lemu, ktorý je zahrnutý do plánovaného cieľového objemu zahŕňa množstvo informácií, ktoré máme o každodenných odchýlkach v polohe prostaty v priestore počas frakcionovanej rádioterapie a tiež počas samotného ožarovania pri každej frakcii. Pre 3DCRT je odporúčané pridanie 10 mm lemu k CTV vo všetkých smeroch (obrázok 2).

Rizikové orgány

Pravdepodobnosť neskorých následkov závisí od relatívneho objemu konečníka a mechúra ožiareného vysokou dávkou. Limitujúcim objemom je najviac 25–30 % konečníka ožiarených dávkou viac ako 70 Gy (obrázok 3).

Technologický proces plánovania liečby

Cieľom technologického procesu plánovania liečby je dosiahnuť reprodukovateľné nastavenie pacienta s čo najvýhodnejšou polohou cieľového objemu. Odporúča sa na každom pracovisku vypracovať štandardizovaný postup.

Verifikácia liečby

Minimálnou požiadavkou pre verifikáciu 3DCRT je kontrola nastavenia polohy pacienta podľa kostných štruktúr pomocou megavoltového portálového zobrazenia. Vyznačenie kostných štruktúr (DRR) v predozadnej a bočnej projekcii musí urobiť lekár. Korekciu odchýlok medzi kostnými štruktúrami zobrazenými na digitálne rekonštruovaných rádiogramoch (DRR) a megavoltovým zobrazením v týždenných intervaloch vykonávajú rádiologickí asistenti podľa protokolu pre intervenciu pri odchýlkach. Pre verifikačné zobrazenie sa používajú minimálne dve ortogonálne snímky (obrázok 4).

Technologický pokrok – zvyšovanie presnosti liečby

Nové technológie zvyšujú konformitu ožarovania a tým umožňujú zmenšiť plánovaný cieľový objem tak, že lem zdravých okolitých tkanív je redukovaný z 10 mm na 5 mm a menej. Umožňujú tiež pomocou zobrazenia cieľového objemu v priebehu ožarovania prispôbiť plánovaný ožarovaný objem rozsahu zmien v lokalizácii cieľového objemu. Následne môžeme predpokladať nižšiu toxicitu liečby a možnosť zvýšenia dávky žiarenia.

Rádioterapia s modulovanou intenzitou (IMRT – *intensity modulated radiotherapy*) umožňuje nielen tvarovať obrysy polí, ale „tvarovať“ intenzitu žiarenia v ožarovanom poli. V častiach polí, kde je cieľový objem hrubší je intenzita väčšia a tam, kde je tenší je zas menšia (obrázok 5).

Tabuľka 2. Klinický cieľový objem podľa rizikovej skupiny (obrázok 1) (18)

riziko	okraj pridaný ku GTV	semenné mechúriky	± panvové uzliny*
nízke	0	0	0
stredné	5 mm*	10 mm**	± riziko mts 15–35 %
vysoké	5 mm*	20 mm**	± riziko mts 15–35 %

*okrem oblasti priľahlej ku konečníku, kde je okraj zúžený

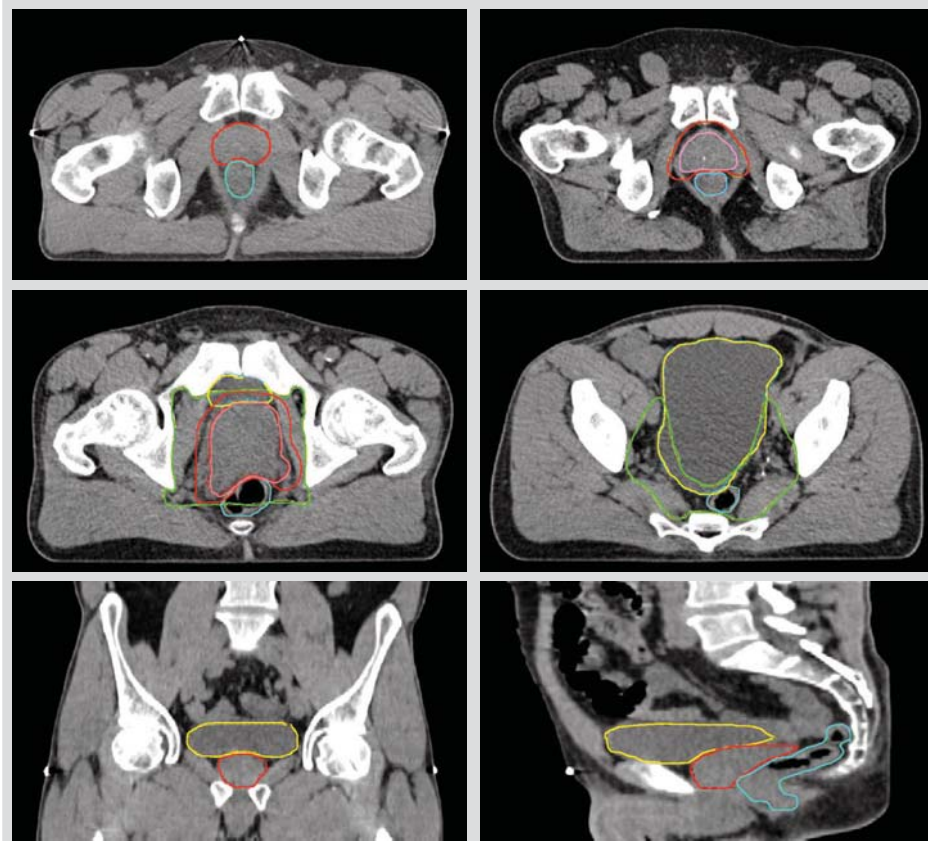
**rozsah zahrnutia bázy semenných mechúrikov

*neodporúča sa mimo klinických štúdií

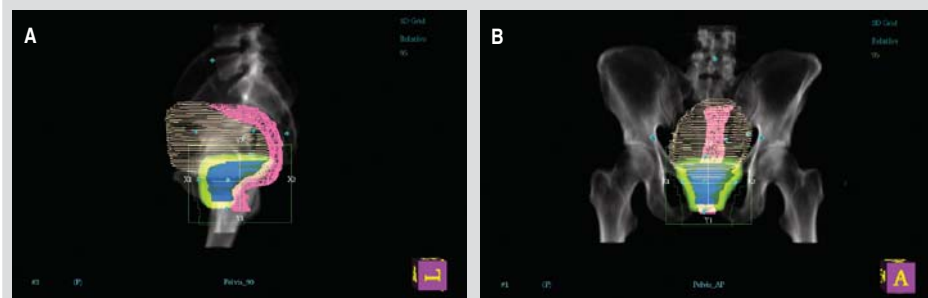
Zúženie lemu pre plánovaný cieľový objem pod 10 mm už nezahŕňa rozsah pohyblivosti prostaty a preto si vyžaduje jej kontrolu pozície voči izocentru. Pri takejto kontrole hovoríme o rádioterapii vedenej zobrazením (IGRT – *image guided radiotherapy*). Najpoužívanejšie sú dve metódy zobrazenia prostaty, možná je aj ich kombinácia. Prvou je zavedenie troch kontrastných inertných zŕn do prostaty a automatické

vyhodnocovanie ich polohy pomocou megavoltového zobrazenia s prípadnou korekciou nastavenia izocentra (obrázok 6). Ďalšou možnosťou je lokalizácia prostaty pomocou megavoltového CT a porovnaní s pôvodným CT skenom. Takého vyšetrenie vykonané denne aspoň počas prvých piatich frakcií umožňuje adaptívnu korekciu plánovaného cieľového objemu a rizikových orgánov (obrázok 7) (19, 20).

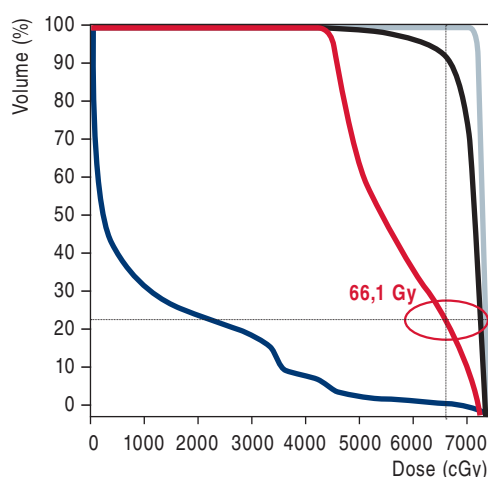
Obrázok 1. Ohraničenie cieľových objemov a rizikových orgánov. A: nízke riziko, B: stredné a vysoké riziko, C, D: zahrnutie lymfatických uzlín, E: koronárna rekonštrukcia, F: sagitálna rekonštrukcia (CTV prostata – červená, GTV prostata – ružová, CTV lymfatické uzliny – zelená, konečník – tyrkysová, mechúr – žltá)



Obrázok 2. Výpočet plánu ožarovania, 3D rekonštrukcia a zobrazenie 95 % izodózy (zelená): A: v sagitálnom reze, B: v koronárnom reze

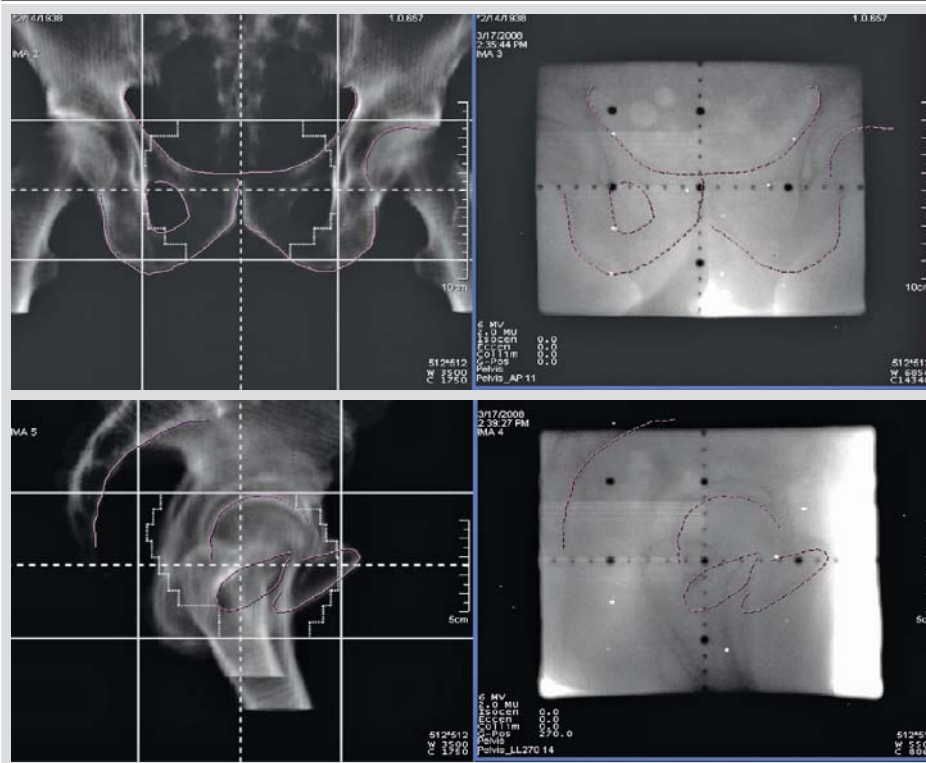


Obrázok 3. Kumulatívny dávko-objemový histogram pri ožarovaní prostaty dávkou 74 Gy. V tomto prípade je 25 % konečníka ožiarených dávkou 66,1 Gy



* = incomplete	V (cc)	Min.	Max	Mean	Sd
— rektum	65,5	4253,0	7315,0	5703,6	935,9
— mechúr	76,5	4803,0	7399,0	7075,5	378,4
— prostata	102,0	7098,0	7420,0	7320,0	48,8
— body*	13856,4	0,0	7404,0	1330,4	1879,0

Obrázok 4. Verifikácia nastavenia izocentra pomocou fúzie digitálne rekonštruovaných rádiogramov (vľavo) a megavoltového zobrazenia kostných štruktúr (vpravo), A: AP pohľad, B: LL pohľad



Technologické možnosti a zlepšenie presnosti ožarovania s veľmi vysokou konformitou ponúka tomoterapia, stereotaktická rádioterapia a ožarovanie ťažkými časticami (21).

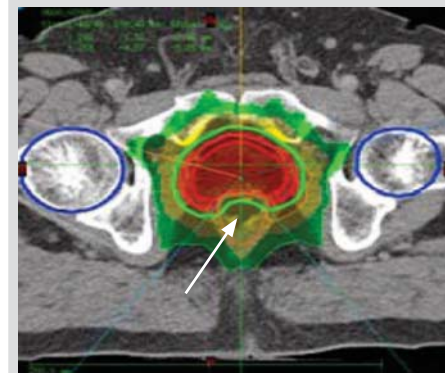
Eskalácia dávky

Je známych osem randomizovaných štúdií, ktoré skúmajú efekt eskalácie dávky (22, 23, 24, 25, 26, 27,

28, 29) a ďalšie prebiehajú (28). Sedem štúdií poukazuje na to, že dávka ≤ 70 Gy nie je adekvátna pre kuratívnu liečbu karcinómu prostaty. Zatiaľ nemáme dôkaz poukazujúci na význam dávky nad 81 Gy (30, 31, 32).

Interpretácia výsledkov štúdií s eskaláciou dávky nie je jednoduchá kvôli heterogenite vstupných kritérií (nie je jednoznačné rozdelenie na rizikové skupiny), modalít liečby (využitie hormonálnej liečby), celkovej

Obrázok 5. Izodózový plán získaný inverzným plánovaním rádioterapie s modulovanou intenzitou. Šípka ukazuje na konkávny priebeh izodóz v oblasti rekta



dávky a frakcionácie a sledovaných výsledkov (definícia biochemického zlyhania a dĺžka sledovania).

Žiadna samostatná štúdia nepreukázala zlepšenie celkového prežívania pri zvyšovaní dávky.

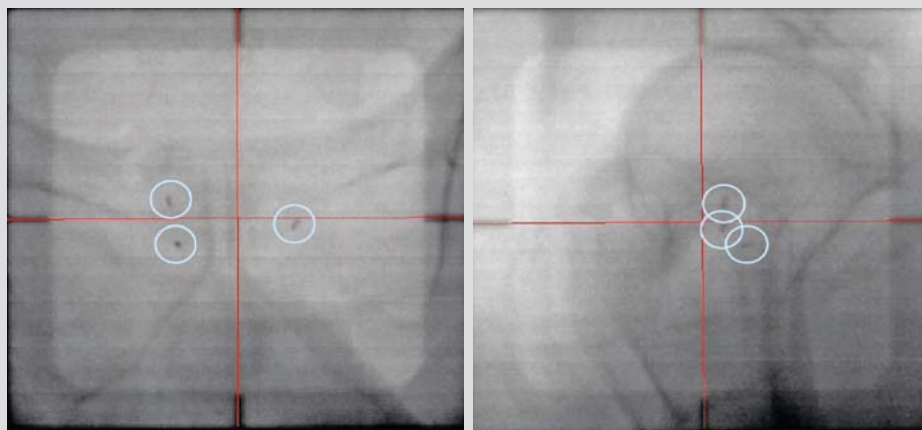
Všetky štúdie poukazujú na to, že pravdepodobnosť biochemickej kontroly pri dávke nad 70 Gy stúpa výrazne aj pri relatívne malom zvýšení dávky. Hoci vzťah medzi biochemickým zlyhaním a klinickými výsledkami nie je celkom známy, benefit eskalácie dávky je všeobecne akceptovaný a odporúča sa zvýšenie dávky aspoň na 72–74 Gy v konvenčnej 2 Gy frakcionácii. Najväčšie zlepšenie výsledkov liečby môžeme očakávať v skupine so stredným a vysokým rizikom, pri nízkom riziku je nejednoznačné. O vyššej dávke sa musí vždy uvažovať s ohľadom na vyššiu toxicitu a na technologické možnosti dostupné na pracovisku.

Hypofrakcionácia rádioterapie karcinómu prostaty

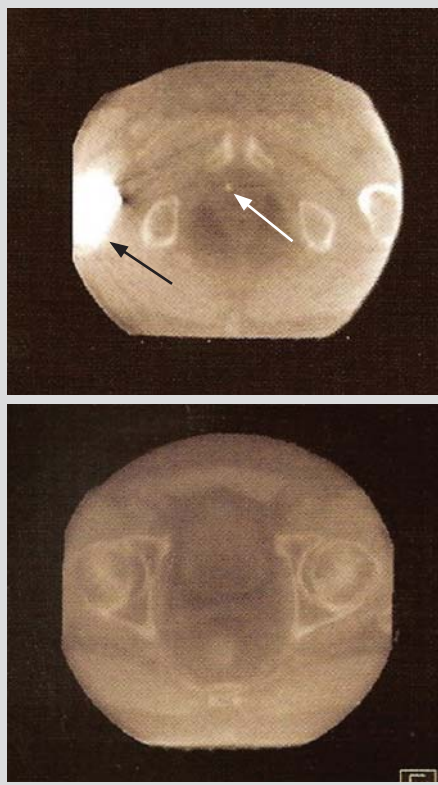
Podľa retrospektívnych údajov sa zdá, že pomer α/β pre nádorové bunky karcinómu prostaty je veľmi nízky, okolo 1,5 Gy. Ak je skutočne pomer α/β karcinómu prostaty nižší ako v okolitých normálnych tkanivách, môžeme očakávať od hypofrakcionácie (celková dávka rozdelená do menšieho počtu frakcií ako 2 Gy) lepšie výsledky liečby.

Výsledky troch randomizovaných štúdií (33, 34, 35) poukazujú na rovnakú včasnú aj neskorú genitourinálnu a gastrointestinálnu toxicitu pri hypofrakcionácii. Biochemická kontrola v konvenčných a hypofrakcionovaných ramenách sa zdá byť rovnaká. Na porovnateľnú kontrolu poukazujú aj hodnotenia viacerých nerandomizovaných súborov (36, 37, 38, 39). Na niektorých pracoviskách sú pacienti štandardne liečení hypofrakcionovanými schémami. Najväčší hodnotený súbor viac ako 700 pacientov bol liečený v Christie Hospital v Manchestri (36). Prostata bola ožarovaná dávkou 50 Gy v 16-tich frakciách po 3,13 Gy technikou 3DCRT. Celkovú dávku bolo možné bezpečne zvýšiť až na 56 Gy v 16-tich frakciách

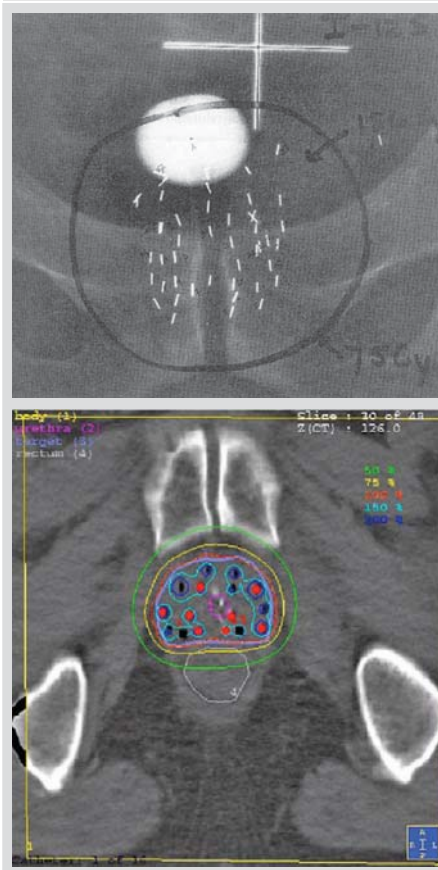
Obrázok 6. Lokalizácia prostaty počas ožarovania pomocou implantovaných inertných zŕn (v krúžkoch)



Obrázok 7. Lokalizácia prostaty pomocou megavoltového zobrazenia CT s kužeľovým zväzkom. A: prostata s kontrastným zrnom (tenká šípka) a endoprotéza vpravo (hrubá šípka); pri megavoltovom zobrazení nevznikajú artefakty v dôsledku absorpcie žiarenia, B: oblasť semenných mechúrikov



Obrázok 8. A: Skiagram po implantácii prostaty zrnami 125I, B: axiálny rez distribúcie izodóz pri HDR brachyterapii



s pomocou IGRT (45). Najväčšou výhodou hypofrakcionácie je skrátenie času liečby a tým zvýšenie komfortu pre pacientov a tiež lepšie využitie dostupných technológií. Takto je možné bezpečné podanie 52,8Gy v 16-tich frakciách, čomu zodpovedá BED2 (biologicky ekvivalentná dávka v 2Gy frakcionácii) 73 Gy (40).

Pokiaľ nebudú známe výsledky prebiehajúcich randomizovaných štúdií, ktoré porovnávajú hypofrakcionované schémy ožarovania s konvenčne frakcionovanou dávkou eskalovanou na ≥ 72 Gy, je nevyhnutná opatrnosť pri indikácii hypofrakcionácie.

Elektívne ožarovanie panvových lymfatických uzlín

Pri karcinóme prostaty je hlavným dôvodom uvažovania o rozšírení ožarovaného objemu vysoká pravdepodobnosť postihnutia panvových lymfatických uzlín pri pokročilom ochorení. Z tohto predpokladu vychádzali aj autori viacerých štúdií porovnávajúcich rádioterapiu bez/s hormonálnou liečbou, kde mali pacienti ožiarené aj panvové lymfatické uzliny.

Dirix analyzoval doposiaľ publikované klinické štúdie, ktoré porovnávali bezrelapsové a celkové prežívanie pri ožarovaní len samotnej prostaty alebo aj celej panvy (41). Päť retrospektívnych štúdií poukazu-

je na benefit v určitých skupinách pacientov, v iných piatich zas, naopak, nebol zistený žiadny rozdiel.

Zatiaľ nebola vykonaná dostatočne veľká a homogénna randomizovaná štúdia, ktorá by preukázala možné zlepšenie výsledkov rádioterapie pri zahrnutí panvových lymfatických uzlín do cieľového objemu, preto by ožiarenie lymfatických uzlín nemalo byť indikované mimo klinických štúdií (42, 43, 44).

Rádioterapia kombinovaná s hormonálnou liečbou

Hormonálna liečba môže byť kombinovaná s rádioterapiou buď neoadjuvantne (indukčne) a konkomitantne alebo adjuvantne. Cieľom úvodnej a konkomitantnej liečby je zníženie počtu nádorových buniek a predpokladané zvýšenie ich citlivosti na ionizujúce žiarenie. Pri adjuvantnej liečbe je to najmä zníženie rizika progresie ochorenia. Podľa dĺžky podávania môže byť hormonálna liečba buď krátkodobá (≤ 6 mesiacov) alebo dlhodobá (min. 2 roky). Základom hormonálnej liečby sú LHRH analógy s/bz antiandrogénu.

V literatúre môžeme nájsť množstvo dôkazov podporujúcich indikáciu hormonálnej liečby pri lokálne pokročilom ochorení (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51) a tiež pri lokalizovanom ochorení s rizikovými faktormi (52).

Z uvedených štúdií vyplýva, že zatiaľ čo dlhodobá hormonálna liečba zlepšila celkové prežívanie najmä u pacientov s vysokým Gleason skóre, a teda s vysokým rizikom vzdalenej diseminácie, pri nižšom Gleason skóre sa viac prejavilo zlepšenie lokálneho účinku rádioterapie.

V klinickej praxi by preto, podľa citovaných klinických štúdií, pacienti s nízkym rizikom nemali mať kombináciu rádioterapie s hormonálnou liečbou. Pri strednom riziku je indikovaná 4–6-mesačná MAB (maximálna androgénová blokáda), pri vysokom riziku pri Gleason skóre < 8 je pri lokalizovanom a tiež pri lokálne pokročilom karcinóme indikovaná 3–6 mesačná MAB a môže sa zvažovať aj dlhodobá hormonálna liečba LHRH agonistom, s prihliadnutím najmä na komorbiditu pacienta. Pri lokálne pokročilom nádore s Gleason skóre ≥ 8 by mala byť dlhodobá hormonálna liečba indikovaná vždy. Rádioterapia by mala začať dva mesiace po začatí MAB. Plánovanie rádioterapie by malo byť pred začatím hormonálnej liečby, pretože ožiarený by mal byť pôvodný objem prostaty. Dávka žiarenia by mala byť aj v kombinácii s hormonálnou liečbou aspoň 72 Gy.

Pooperačná a záchranná rádioterapia

Indikáciu pooperačnej adjuvantnej rádioterapie môžeme zvažovať, ak PSA po prostatektómii je veľmi nízke alebo nedetekovateľné ($\leq 0,1$ ng/ml)

a z patologického nálezu vyplývá vysoké riziko lokálnej recidívy. Okrem hodnoty PSA pred operáciou a Gleason skóre, predstavuje vysoké riziko biochemickej progresie po chirurgickej liečbe (40–50 % po 5 až 10 rokoch), najmä extrakapsulárne šírenie nádoru, pozitívne okraje a infiltrácia semenných mechúrikov. Mnohé retrospektívne analýzy poukázali na zlepšenie biochemického bezrelapsového prežívania po adjuvantnej rádioterapii oproti samotnej prostatektómii (53, 54, 55, 56). Doteraz boli publikované tri randomizované štúdie svedčiacie pre lepšie výsledky (biochemické a klinické bezrelapsové prežívanie) pri adjuvantnej rádioterapii pri pozitívnych okrajoch a tiež pri T3 karcinóme prostaty (57, 58, 59).

V uvedených štúdiách nebolo zistené zlepšenie celkového prežívania. Najčastejšími argumentmi proti indikácii adjuvantnej rádioterapie je najmä riziko vyššej toxicity, zbytočná liečba u 50–60 % pacientov a v určitých situáciách aj vysoká pravdepodobnosť úspešnosti záchrannej liečby.

Indikácia záchrannej rádioterapie je založená na predpoklade, že pretrvávanie zvýšenej hodnoty PSA a tiež vzostup PSA z hodnoty pod hranicou detekcie je, aspoň v určitých prípadoch, spôsobený lokálnou perzistenciou nádorových buniek. Pravdepodobnosť úspešnosti liečby nádoru závisí od toho, či ide o lokálnu alebo o vzdialenú recidívu. Najviac konzistentne predikuje pravdepodobnosť dosiahnutia lokálnej kontroly nízka hodnota PSA pred záchrannou rádioterapiou. Najčastejšia udávaná kritická hodnota PSA je 1,0 ng/ml. Udávaná pravdepodobnosť dosiahnutia dlhodobej biochemickej kontroly je 63 % a 28 % pri hodnote PSA pod a nad touto hranicou. Ďalšími prediktívnymi faktormi sú: infiltrácia semenných mechúrikov, chirurgický okraj (vyššia pri pozitívnom okraji), Gleason skóre (<7 alebo ≥7) a zdvojovací čas PSA (menej ako rok alebo viac ako rok) (60).

Pri záchrannej rádioterapii je lôžko prostaty ožiarené dávkou 64–68 Gy (61, 62). Pomocou 3DCRT je možné lepšie definovať cieľový objem. Zatiaľ nemáme dosť informácií o význame zahrnutia panvových lymfatických uzlín do klinického cieľového objemu. Podobne, nie je dostatok informácií o kombinácii hormonálnej liečby s adjuvantnou alebo záchrannou rádioterapiou, očakávajú sa výsledky štúdií.

Brachyterapia

Brachyterapia umožňuje eskaláciu dávky prevyšujúcu iné techniky rádioterapie a tiež umožňuje ošetriť prostatu s väčším lemom ako pri radikálnej prostatektómii. Pod brachyterapiou najčastejšie rozumieme permanentnú implantáciu rádioizotopov ¹²⁵I a ¹⁰³Pd. Je to akceptovaná lokálna modalita (1), hoci jej relatívna efektívnosť v porovnaní s externou rádioterapiou nie je celkom zrejme. Brachyterapia s vysokým dávkovým príkonom (*high dose rate* – HDR) pomocou ¹⁹²Ir je obvyčajne kombinovaná s externou rádioterapiou, v monoterapii sa táto liečba zatiaľ vyvíja. Potenciálnou výhodou HDR brachyterapie je možnosť optimalizovať distribúciu dávky a predpokladaná vyššia účinnosť pri nádoroch so stredným a vysokým rizikom (63).

Záujem o brachyterapiu sa obnovil vďaka dostupnosti transrektálnej ultrasonografie, zavedeniu uzavretého transperineálneho prístupu a vyspelého softvéru pre plánovanie liečby. Tieto pokroky v zobrazovaní a plánovaní zvýšili presnosť implantácie zrn. Navyše, pooperačná dozimetria pomocou CT poskytla možnosť hodnotenia kvality implantu (obrázok 8). Výhodou brachyterapie je komfort pacienta, keďže liečba si vyžaduje len krátku hospitalizáciu s rýchlym návratom normálnej aktivity, s čím súvisí aj vysoká spokojnosť pacientov s liečbou. Publikované boli dlhodobé, viac ako 10-ročné výsledky liečby a toxicity. Na druhej strane, samotná implantácia je pre personál pomerne časovo náročný zákrok, vyžaduje si skúsenosť a dobrú logistiku na oddelení a môže byť považovaná za nákladnú liečbu.

Podľa retrospektívnych údajov sú podľa EORTC/EAU/RTOG konsenzu stanovené nasledujúce kritéria pre vhodnosť liečby permanentným implantom: štádium T1b–2aN0M0, Gleason skóre ≤6 a iníciaľne PSA ≤10 ng/ml (ochorenie s nízkym rizikom), objem prostaty ≤50 cm³ a dobré IPSS (international prostatic symptom score).

Monoterapia permanentným implantom bola menej efektívna pri ochorení so stredným a vysokým rizikom. Zdá sa však, že kombinácia implantu s externou rádioterapiou vo forme IMRT môže nielen významne zlepšiť dozimetrické parametre, ale tiež klinické výsledky liečby pri vyššom riziku (64, 65). Stanovenie optimálnej kombinácie brachyterapie, externej rádioterapie a hormonálnej liečby si bude vyžadovať klinické štúdie. Klinická prax, najmä sta-

novenie cieľových objemov a dozimetrických parametrov sa má opierať o odporúčania GEC/ESTRO/EAU (66, 67, 68).

Toxicita rádioterapie

Nežiaduce účinky rádioterapie môžeme rozdeliť na skoré (akútna toxicita) a neskoré (neskoré poškodenie). Pod akútnou toxicitou rozumieme ťažkosti počas ožarovania a počas nasledujúcich 6 týždňov. Akútne ťažkosti môžu byť nepríjemné a môžu podstatne zmeniť životný štýl pacienta, dajú sa ale obvyčajne ovplyvniť a postupne odznejú vo veľkej väčšine prípadov. Menej ako polovica pacientov má prejavy radiačnej proktitídy a cystitídy druhého a vyššieho stupňa (69, 70). Akútne ťažkosti je možné ovplyvniť farmakologicky. Pri dysurii, urgencii, častom močení a noktúrii môžu byť odporúčané nesteroidné antiflogistiká alebo iné analgetiká a alfa-blokátory. Pri hnačke a príznakoch iritácie konečníka je vhodná úprava diéty, sedácie kúpele, obštrpania a niekedy rektálne kortikoidy.

Neskoré poškodenia sú závažnejšie, nakoľko sú ťažšie zvládnuteľné a odznievajú pomaly. Stupňované hodnotenie ťažkostí sa robí najčastejšie podľa RTOG/EORTC (*Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (71) a LENT (*Late Effects Normal Tissue Task Force*) (72) škály. V budúcnosti je snaha zjednotiť hodnotenie poškodenia liečbou, na čo by mali aj pre chirurgickú liečbu slúžiť CTC (*Common Terminology Criteria*) verzia 3.0 (73).

Najčastejšie hodnoteným typom radiačnej toxicity je proktitída, a to z niekoľkých dôvodov. Tento príznak sa obvyčajne vyskytuje pred liečbou zriedka, preto je súvislosť so žiarením zrejme, je špecifický pre liečbu žiarením a pravdepodobnosť jeho výskytu a intenzity závisí od výšky dávky a objemu ožiarenej črevnej steny. Stredná a závažná (G≥2) proktitída s intermitentným krvácaním druhého stupňa po konvenčnej rádioterapii je udávaná v rozmedzí 10–26 %, do 10 % pri 3DCRT (G≥3 do 5 %) a do 2 % pri IMRT. Pri experimentálnej dávke 81 Gy bol pri IMRT pozorovaný 3 % a 1 % výskyt toxicity stupňa ≥2 a stupňa ≥3 (74, 75).

MUDr. Pavol Dubinský, PhD.

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
e-mail: dubinsky@vou.sk

Literatúra

1. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48: 546–551.
2. Prostate cancer. In National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1. 2008. Jenkinstown, PA: National comprehensive cancer network, May 2008. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
3. Senior adult oncology. In National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology, version 1. 2008. Jenkinstown, PA: National comprehensive cancer network, May 2008. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
4. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005; 32: 8165–8169.
5. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004; 5: 101–106.

6. 167 PR06 Collaborators. Early closure of a randomized controlled trial of three treatment approaches to early localized prostate cancer: the MRC PR06 trial. BJU Int 2004; 94: 1400–1401.
7. Wallace K, Fleshner N, Basiuk J, et al. Impact of a multidisciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the Surgical Prostatectomy Versus Interstitial radiation Intervention Trial. J Clin Oncol 2006; 24: 4158–4162.
8. Mills N, Donovan J, Smith M, et al. Perceptions of equipoise are crucial to trial participation: a qualitative study of men in the ProtecT study. Control Clin Trials 2003; 24: 272–282.
9. Bracarda S, de Conbelli O, Greco C, et al. Cancer of the prostate. Crit Rev Oncol Haematol 2005; 56: 379–396.
10. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969–974.

11. Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME, et al. Case matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1092–1099.
12. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, 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.
13. Speight JL, Roach III M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8176–8185.
14. Clinical guidelines. In American urological association May 2008. Available from: www.auanet.org.
15. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, et al. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol*, 2007; 177: 2151–2156.
16. Diefenbach MA, Mohamed NE. Regret of treatment decision and its association with disease-specific quality of life following prostate cancer treatment. *Cancer Invest* 2007; 25: 449–457.
17. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiation therapy: physics, treatment planning and clinical aspects. In: Perez CA, Brady LW: Principles and practice of radiation oncology. Lippincott 2004; 28–13.
18. Boehmer D, Maingon P, Poortmans, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79: 259–269.
19. Hoogeman MS, van Herk M, de Bois J, et al. Strategies to reduce the systematic error due to tumour and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 177–185.
20. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 58–66.
21. Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol* 2008; 86: 142–147.
22. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005; 92: 488–498.
23. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6132–6138.
24. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–1996.
25. Pollack A, Zagars GK, Starkschall 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.
26. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1192–1199.
27. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3–12.
28. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–1239.
29. Dearnaley DP, Sydes M, Graham JD, et al. Escalated versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 459–460.
30. Speight JL, Roach III M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8176–8185.
31. van Lin EN, Futterer JJ, Heijmink SW, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 291–303.
32. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, et al. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 5343–5345.
33. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6132–6138.
34. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: update results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1072–1083.
35. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 158–226.
36. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: Five –year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1254–1259.
37. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 63: 1424–1430.
38. Soete G, Arcangeli S, De Meerleer G. Phase II study of a four week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 80: 78–81.
39. Madsen BL, His RA, Pham HT. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.4 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *Int Radiat Oncol. Biol. Phys* 2007; 67: 1099–1105.
40. Dubinský P, Belánová K, Matula M. Akutná toxicita hypofrakcionované radiotherapie karcinomu prostaty. Brněnské onkologické dny, abstr. 2008.
41. Dirix P, Haustermans K, Junius S, et al. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79: 1–14.
42. Roach M 3rd, DeSilvio C, Lawton CA, et al. Phase III trial comparing whole-pelvis versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904–1911.
43. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5366–5373.
44. Lawton C, Desilvio M, Roach M, et al. 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: 646–655.
45. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma: Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–1290.
46. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106.
47. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–1252.
48. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–3978.
49. Roach M 3rd, DeSilvio M, Thomas CR, et al. Whole-pelvis, „mini-pelvis,” or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 647–653.
50. See WA, Tyrrell CJ. Casodex trade mark Early Prostate Cancer Trialists’ Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 7–13.
51. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide (‘Casodex’) 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005; 76: 4–10.
52. D’Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
53. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1997; 38: 731–736.
54. Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, et al. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: Impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology* 2004; 64: 982–986.
55. Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, et al. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: Improved local control. *J Urol* 1996; 155: 1983–1986.
56. Stein A, deKernion JB, Dorey F, et al. Adjuvant radiotherapy in patients post-radical prostatectomy with tumor extending through capsule or positive seminal vesicles. *Urology* 1992; 39: 59–62.
57. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EARTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
58. Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–2335.
59. Weigel T, Bottke D, Willich N, et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus wait and see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95) *J Clin Oncol* 2005 (abstr 4513), 23: 381.
60. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 296: 2329–2335.
61. Macdonald OK, Schild SA, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1833–1837.
62. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 501–506.
63. Galalae RM, Martinez A Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1048–1055.
64. Nickers P, Coppens L, de leval J, et al. 192Ir low dose rate brachytherapy for boosting locally advanced prostate cancers after external beam radiotherapy: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 79: 329–334.
65. Roach Jr M, Shinohara K, Weinberg V, et al. Contemporary results of permanent prostate seed implantation (PPI) versus conformal proton beam radiotherapy (CPBRT) to 79 GyE. *J Clin Oncol* 2005; 23: 412 s. abstr 4639.
66. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. ESTRO/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315–321.
67. Kovacs G, Potter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 137–148.
68. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83: 3–10.
69. Dearnaley DL, Sydes MR, Langley RE, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 267–272.
70. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, et al. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 43–53.
71. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–46.
72. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC late effects working group late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiat Oncol* 1995; 35: 11–15.
73. Common terminology criteria for adverse events v. 3.0 (CTCAE) May 2008. Available from <https://ctep.cancer.gov>.
74. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005; 92: 488 4–498.
75. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 3: 229–237.