

Moderní trendy v radioterapii karcinomu prostaty

Jiří Kubeš
Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK, Praha

Práce popisuje současné trendy v radioterapii karcinomu prostaty s důrazem na radiobiologické charakteristiky, dávku a frakcionační režimy, techniky aplikace radioterapie včetně IMRT, IGRT, stereotaktické RT a brachyterapie. Jsou popsány základy kombinace radioterapie a hormonální léčby.

Klíčová slova: radioterapie, karcinom prostaty.

Actual trends in the radiotherapy of prostate cancer

The paper describes actual trends in the radiotherapy of prostate cancer, with emphasis of radiobiological characteristics, the dose and the fractionation, techniques of radiotherapy including IMRT, IGRT, stereotactic radiotherapy and brachytherapy. The combination of the radiotherapy and the hormonal treatment is also discussed.

Key words: radiotherapy, prostate cancer.

Onkologie 2010; 4(2): 79–83

Popis současného stavu

V současné době není pro Českou republiku znám podíl jednotlivých modalit na léčbě karcinomu prostaty. Celosvětovým trendem je pozvolný přesun k převaze radioterapie, ve které se s přibližně stejným podílem uplatňuje brachyterapie a zevní radioterapie. Pro radioterapii je typické používání dávek okolo 74 Gy, s použitím jednotlivé dávky 2 Gy/frakci, tj. normofrakcionované radioterapie. Na většině pracovišť je zavedena technika radioterapie s modulovanou intenzitou a zvolna se objevuje použití technik radioterapie řízené obrazem (IGRT). Brachyterapie karcinomu prostaty se provádí v současnosti na 3 pracovištích. Jaký lze očekávat vývoj v následujících letech?

Radiobiologie karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je z hlediska radiobiologických charakteristik poměrně atypickým nádorem. Díky jeho pomalému růstu (s potenciálním zdvojovacím časem (Tpot) až 40 dnů), velmi nízkému poměru a/b (okolo 1,5) (1) a přítomnosti kritických tkání (zejména rekta; Tpot – dny; a/b = 4) s radiobiologickými parametry odlišnými se jedná o onemocnění předurčené k léčbě jinými radioterapeutickými schématy, než je normofrakcionovaná radioterapie. Radiobiologické modely ukazují významný posun ve prospěch protinádorové účinnosti a zmírnění toxicity při použití hypofrakcionované radioterapie. Tabulka 1 ukazuje příklad modelovaného efektu hypofrakcionované radioterapie na nádorovou tkáň a kritické orgány. Kromě pozitivního efektu hypofrakcionace na pozdně reagující tkáň nelze opominout snížení akutní radiační reakce, která podle současných znalostí značně přispívá

k trvalým následkům radioterapie (tzv. consequential late effects). Hypofrakcionované režimy již pronikly do klinické praxe. Graf 1 ukazuje navržené frakcionační režimy pro léčbu karcinomu prostaty. Tabulka 2 uvádí publikované práce týkající se hypofrakcionace a léčebné výsledky. Zevní radioterapie je pouze jednou z variant hypofrakcionace. Extremní variantou hypofrakcionované radioterapie je HDR brachyterapie, která je v současnosti metodou dostatečně klinicky ověřenou.

Dávka

Závislost léčebných výsledků na aplikované dávce je pro karcinom prostaty v současné době

dostatečně dobře prokázána. Z publikovaných sérií lze sestavit křivky závislosti TCP na aplikované dávce (graf 1). Nejvalidnější jsou data pro skupinu s nízkým a středním rizikem, kde se za kurativní dávku považuje dávka nad 76 Gy. Obecně platí, že čím větší je počet nádorových buněk, tím vyšší dávka musí být aplikována na nádorové ložisko (pro nádory středního rizika bude tedy křivka posunuta doprava). U skupiny nádorů s nízkým rizikem je při používání dávky 74–78 Gy pravděpodobnost 5letého přežití bez biochemického relapsu 90–95 %. Tyto hodnoty se blíží platů křivky TCP/dávka. To znamená, že další eskalace dávky se pouze minimálně odrazí na zlepšení výsledků a značně zvýší toxicitu

Tabulka 1. Modelovaný efekt hypofrakcionované radioterapie. Navržené režimy se stejným rizikem pozdních rektálních komplikací. Evidentní je nárůst BED pro nádorovou tkáň. Podle Fowler a kol. (2)

Režim	BED tumor (a/b=1,5)	BED rektum (a/b=3)
39 × 2 Gy	182	130
20 × 3,16 Gy	196	130
10 × 4,92 Gy	211	130
5 × 7,46 Gy	223	130

Tabulka 2. Hypofrakcionovaná radioterapie v léčbě karcinomu prostaty – publikované studie

Režim		Toxicita		Účinnost
62 Gy/20 fr (a) vs. 80 Gy/40 fr (b) (3)	Fáze III 168 pac.	Pozdní GIT (3 roky) = žádný rozdíl	Pozdní GU (3 roky) = žádný rozdíl	bNED 3 roky 87 % 79 % (p = 0,035)
57 Gy/17 fr (a) vs. 74 Gy/37 fr (b) (4)	Fáze III, 91 pac.	Akutní toxicita gr 2 a více (a) 19,1 % (b) 47,7 %		Nepopsána
33,5 Gy/5 fr (5)	Fáze I/II, 40 pac.	Toxicita akutní GU: gr. 1–2 = 48,5 %; gr. 3–2,5 %; GIT 1–2 = 39 %, gr 3 = 0 %	Toxicita pozdní GU: gr 1–2 = 45 %, gr 3 = 0 % GIT: 1–2 = 37 %, gr 3 = 0 %	bNED 4y = 90 % (Phoenix def.)
55 Gy/20 fr (a) vs. 64 Gy/32 fr (6)	Fáze III, 217 pac.	Toxicita 4 roky: Bez rozdílu v pozdní GIT nebo GU toxicitě		5Y bNED bez rozdílu pro obě ramena (56 %)

radioterapie. I u níže rizikových nádorů je však nutno aplikovat dávku okolo 78 Gy při normo-frakcionované radioterapii (7).

Dále, u středně rizikových nádorů se nacházíme v současnosti ve strmé části křivky TCP/dávka, s pravděpodobností přežití bez biochemického relapsu okolo 70 % v 5 letech. To znamená, že malá změna v dávce na cílový objem (způsobená chybným zakreslením cílových objemů, neoptimálním ozařovacím plánem, nepřesnostmi při každodenním ozařování) vede k významnému poklesu pravděpodobnosti kontroly nádoru. V této situaci je jasný prostor pro sofistikovanou eskalaci dávky s cílem zlepšení léčebných výsledků. Pro nádory s vysokým rizikem je situace obdobná, ale s rizikem subklinické diseminace onemocnění v době radikální radioterapie. I zde je jistě prostor ke zlepšování výsledků pomocí eskalace dávky, která by však měla být indikována uvážlivě. Je třeba rozlišovat důvody zařazení pacientů do skupiny s nádorem vysokého rizika (například Gleasonovo skóre má z hlediska prognózy pacienta vyšší váhu než T stadium či PSA) a zároveň hledat cesty k vyloučení uzlinového postižení (například pomocí laparoskopické lymfadenektomie) či kostního postižení (například pomocí NaF PET vyšetření)

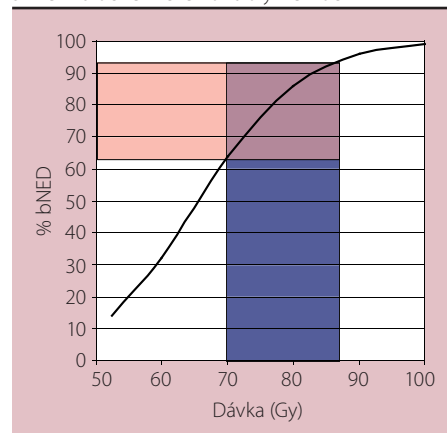
(8). Význam eskalace dávky byl doložen v randomizovaných klinických studiích (9, 10, 11, 12). Vynikající výsledky byly publikovány pro dávku 86,4 Gy/48 fr (13).

Techniky radioterapie

Požadavek na vyšší dávky při zachování stejné toxicity a prudký vývoj technologií v radiační onkologii mění techniky používané pro radioterapii karcinomu prostaty. 3D konformní radioterapie je technika, při které se skládá dávka v cílovém objemu z více ozařovacích polí (obvykle 4–7), z nichž každé je vytvářeno podle cílového objemu ve 2 rovinách. Tato technika umožňuje homogenní ozaření cílového objemu a za určitých okolností dostačující šetření kritických orgánů. Její výhodou je jednoduchost provedení a větší odolnost vůči chybám nastavení pacienta. Nevýhodou je nemožnost tvarování dávky okolo konkávních objemů. V léčbě karcinomu prostaty je patrný odklon od této techniky a používá se zejména při cíleném ozaření prostaty (kde je přínos sofistikovaných technik minimální).

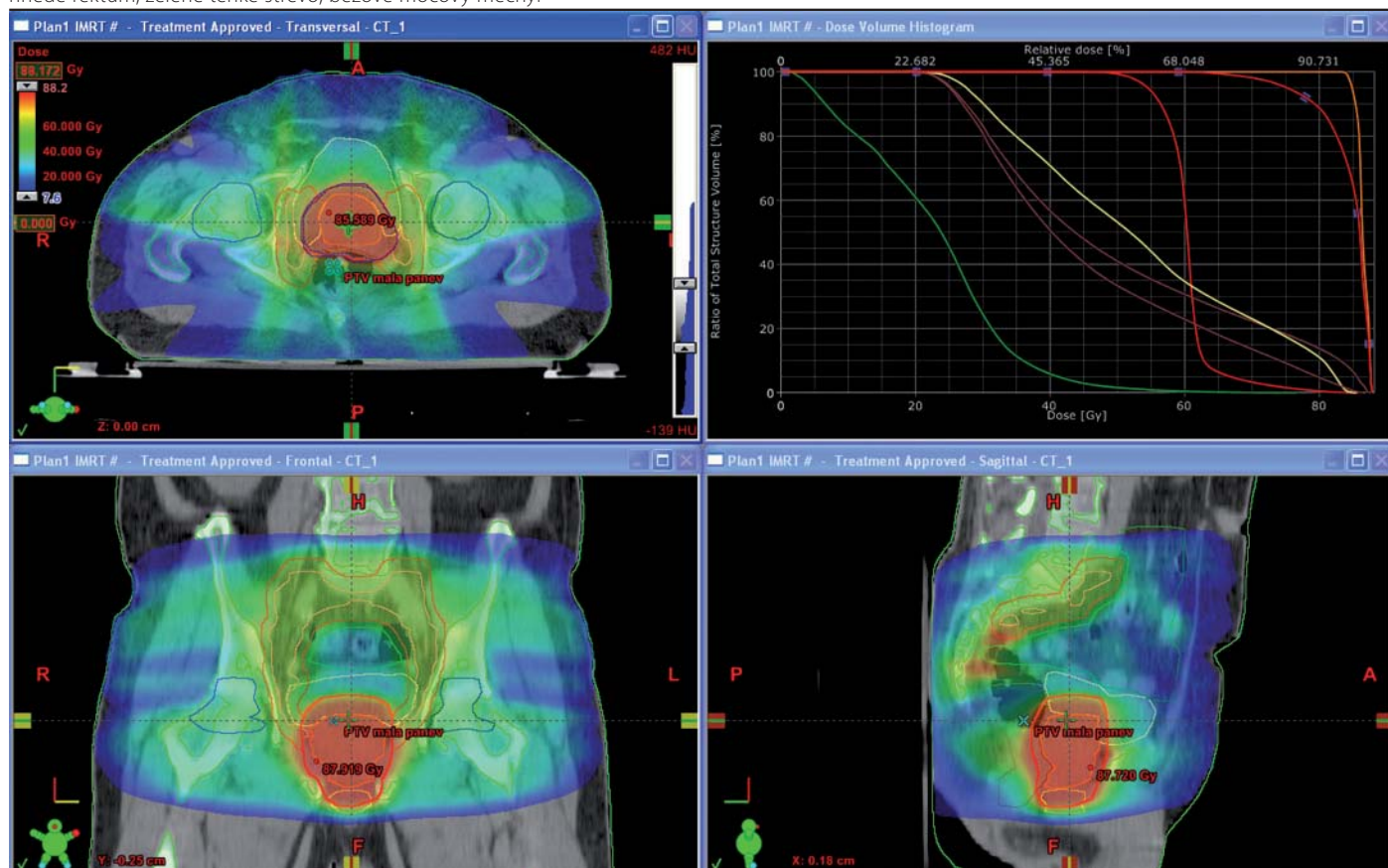
Dalším „vývojovým stupněm“ v radioterapii je technika IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou). Při této technice je dávka modulo-

Graf 1. Křivka ukazující závislost pravděpodobnosti dosažení biochemické kontroly (bNED) onemocnění na aplikované dávce (Gy). Na ose Y rozmezí aktuálně používaných dávek a promítnutí do pravděpodobnosti bNED. Z křivky je zřejmé, že mírné snížení aplikované dávky se odráží v relativně významném snížení biochemické kontroly nemoci



vána pro každé ozařovací pole ve 3 rozměrech, čímž se získává další stupeň volnosti při modulování dávky. Výhodou této techniky je přesnější tvarování dávky okolo cílového orgánu, ovšem za cenu výrazně vyšší pracnosti a větší citlivosti techniky na nepřesnosti provedení. IMRT je standardní technikou pro radioterapii tvarově složitějších cílových objemů při radio-

Obrázek 1. Dávková distribuce pro techniku simultánního integrovaného boostu (57 Gy/41 fr na malou pánev (ekvivalentní 50 Gy/25 fr) a 82 Gy/41 fr na prostatu cíleně používanou na ÚRO FN Bulovka (dávka normalizována na Dmax a proskripcí dávky na referenční isodosu). DVH – červeně PTV pánve a PTV prostata; hnědě rektum; zeleně tenké střevo; běžově močový měchýř



terapii karcinomu prostaty – zejména tehdy, je-li nutné ozařovat malou pánev nebo semené vajíčky. Lepší dávková distribuce se odráží v menší toxicitě léčby (14). Kromě toho lze IMRT využít pro cíleně nehomogenní ozařování, jak je tomu například u technik simultánního integrovaného boostu (SIB – například pro cílené zvýšení dávky na nádor prostaty) (15). Techniku SIB IMRT pro ozařování malé pánve a prostaty ilustruje obrázek 1.

Zatímco pro běžné techniky IMRT nepřináší zvýšení počtu ozařovacích polí nad 9 smysluplné zlepšování dávkové distribuce, pro tzv. stereotaktickou radioterapii tomu tak je. Při této technice se cílové objemy ozařují z vysokého počtu (v řádu desítek až stovek) ozařovacích polí menší velikosti, s velmi přesným vykreslením dávky okolo cílového objemu. Při této technice jsou maximálně šetřeny kritické orgány, což umožňuje další významnou eskalaci dávky na prostatu. Stereotaktické techniky jsou však velmi náročné na provedení, a to jak ve fázi plánování léčby, tak zejména při samotném ozařování. Z toho důvodu je jednoznačný trend ke snižování celkového počtu frakcí pro RT, tedy směrem k hypofrakcionované radioterapii. Pro takovéto techniky již byly publikovány rozsáhlé nerandomizované série pacientů (16).

Brachyterapie je elegantní metodou umožňující aplikaci velmi vysokých dávek cíleně do prostaty s relativním šetřením kritických orgánů. Mezi její hlavní výhody patří strmý dávkový gradient a eliminace nepřesností způsobených „minutím“ naplánovaného cílového objemu. Mezi nevýhody potom invazivita výkonu a jistá nepřesnost související s definicí cílového objemu. V současné době se používá ve dvou formách 1) permanentní „low dose rate“ (LDR) brachyterapie a 2) dočasné intersticiální „high dose rate“ (HDR) brachyterapie. LDR brachyterapie je indikována zejména u prognosticky příznivých nádorů, využívá zrn I-125 a Pd-103 a při aplikaci dávky D90 ≥ 130 Gy vede k 8letému přežívání bez PSA relapsu 93 % (17). HDR brachyterapie je indikována obvykle v kombinaci se zevním ozařováním jako BRT dosycovací dávka a vede k dosažení 5leté biochemické kontroly okolo 90–95 % (18). U níže rizikových karcinomů prostaty byly publikovány přijatelné výsledky i pro samostatnou HDR brachyterapii (5leté přežití bez relapsu 88 %) (19). V současnosti se zdá, že brachyterapie dosahuje stejných výsledků jako high-dose zevní radioterapie (20). Do budoucna bude volba metody záviset zejména na preferencích pacienta.

Image-guided radioterapie (IGRT)

Jak je zřejmé z popisu technik pro radioterapii samotnou, zvyšují se se složitějšími technikami nároky na přesnost radioterapie (z důvodu eskalace dávky/udržení toxicity/redukce bezpečnostních lemů okolo cílového objemu). Pro radioterapii obecně je nutno počítat s celou řadou faktorů přispívajících k nepřesnostem v průběhu radioterapie. K těmto patří nepřesnosti nastavení způsobené odlišnou svalovou tensí pacienta při jednotlivých nastaveních, změny jeho tělesné hmotnosti, dýchací pohyby, dále pak nepřesnosti nastavení související s prací radiologických asistentů. Pro karcinom prostaty potom vstupují do hry nepřesnosti související s pohybem prostaty uvnitř pánve pacienta, které souvisejí s náplní kritických orgánů, tedy rekta a močového měchýře. Součet těchto nepřesností může vést k chybám přesnosti RT až do cca 2 cm. Tyto problémy technicky řeší tzv. radioterapie řízená obrazem (IGRT). Principem této metody je zobrazení pacienta před frakcí radioterapie na ozařovacím stole v ozařovací poloze, srovnání této polohy s referenční polohou použitou pro plánování, korekce polohy a až poté provedení vlastního ozařování. V současné době se používá tato technika v několika formách: 1) kV-kV (případně MV-MV) zobrazení kostěných struktur pacienta – tato nejjednodušší varianta řeší pouze část výše uvedených nejistot a kompenzuje polohu pacienta (nikoliv prostaty) pro každou frakci RT. Výhodou je rychlost provedení a kompenzace systematických chyb nastavení, nevýhodou potom přetrvávající nejistota týkající se aktuální polohy prostaty v těle nemocného; 2) technika implantovaných markerů – při tomto postupu se při zahájení plánování implantují zlatá zrna do prostaty, která jsou potom vyhledávána pomocí rtg zobrazení před každou frakcí radioterapie a korekce polohy je prováděna s ohledem na prostatu, nikoliv na kostěnou strukturu. Hlavní výhodou je vysoká míra přesnosti radioterapie, které umožňuje redukcí set-up lemmů a tím redukcí dávky na kritické orgány. Nezanedbatelnou výhodou je rychlost provedení. Za jedinou nevýhodu lze považovat nutnost invazivního zavedení markerů transrektální cestou (21); a 3) technika „cone-beam“ CT – zde se provádí CT vyšetření v ozařovací poloze pomocí rtg ramen urychlovačů (kV CT) nebo pomocí megavoltážního svazku (MV CT). Získaný CT obraz se potom porovnává s obrazem referenčním a korekce se provádí buď s ohledem na kostní strukturu (analogicky jako při technice kV-kV snímků), nebo s ohledem na prostatu. Výhodou je tedy možnost volby referenční struk-

tury, nevýhodou pak vysoká časová náročnost (22); 4) technika lokalizace pomocí ultrazvuku (23); 5) technika implantovaných elektromagnetických transponderů (24).

V současnosti lze říci, že techniky IGRT jsou pro 3D CRT doporučovanou metodou, pro IMRT a stereotaktické techniky nutnou podmínkou. Každé pracoviště provádějící kurativní radioterapii karcinomu prostaty by mělo mít technologii IGRT k dispozici a mělo by ji využívat k systematickému vyhodnocování chyb nastavení a pohybů cílových objemů. Ze získaných dat je potom nutné vypracovat vlastní bezpečnostní lemy okolo cílových orgánů odrážejících postupy zavedené na jednotlivých pracovištích. Hlavním výstupem použití IGRT technologií je optimalizace bezpečnostních lemmů v rámci jednotlivých pracovišť a optimalizace těchto lemmů pro jednotlivé pacienty (adaptivní radioterapie).

Diagnostika a zobrazovací metody

Přesné zobrazení hranic prostaty je klíčovým problémem při radioterapii pracující s přesností v řádu několika mm. Chybné zakreslení cílového objemu je chybou eliminující všechny snahy o kurativní radioterapii hned v začátku celého procesu léčby. CT zobrazení, které je nutnou podmínkou pro výpočet dávky, je z hlediska vizualizace prostaty metodou poměrně nepřesnou. Proto se standardem stává použití obrazu z MRI pro delineaci cílového objemu a fúzování tohoto obrazu s CT vyšetřením. Dle literárních zkušeností tento postup vede k lepšímu definování apexu prostaty a přední stěny rekta a ke zmenšení cílového objemu (25). Dalším logickým krokem je použití obrazu z MRI k selektivnímu zakreslení nádorového ložiska, ideálně za použití kombinace standardního MRI vyšetření se spektroskopickým zobrazením nádorové tkáně (26).

Jedním z problémů kurativní radioterapie je neschopnost detekce subklinického metastatického onemocnění, hlavně u vysoce rizikových karcinomů prostaty. Při radioterapii vysokou dávkou je výsledkem riziko vzniku nežádoucích efektů radioterapie s minimálním ovlivněním přežívání pacientů. Nejvíce rizikovými lokalitami s ohledem na potenciální metastatický proces jsou skelet a pánevní lymfatická soustava. Slibnou metodou pro detekci kostního metaproduktu s vyšší senzitivitou než klasická scintigrafie se zdá být PET vyšetření s fluoridem sodným. Z hlediska postižení pánevních lymfatických uzlin je význam lymfadenektomie před radikální radioterapií stále diskutován.

Hormonální terapie

Hormonální léčba byla v souvislosti s radio-terapií hodnocena v celé řadě randomizovaných klinických studií a její postavení v celé léčebné strategii je v současnosti poměrně jasné. Pro nádory nízkého rizika nepřináší při použití dosta-tečné dávky RT hormonální léčba žádné zlepšení léčebných výsledků. Pro středně rizikové nádory je prokázán příznivý efekt na PSA kontrolu i 5leté celkové přežití (27). Další trial prokázal přínos delší (6 měsíční vs. 2 měsíční) neoadjuvantní léčby před radioterapií (28). Nejnovější práce ukazují, že určujícím faktorem efektu neoad-juvantní léčby není její délka, ale pokles PSA (čím výraznější pokles, tím lepší výsledky). Za kritickou hodnotu se považuje pokles na 0,1 ng/ml (29). Všechny publikované studie používaly analogy GHRH. Adjuvantní léčba je u středně rizikové skupiny volitelnou indikací. U nádorů prostaty vysokého rizika je prokázán efekt neoadjuvantní i adjuvantní hormonální léčby na PSA kontro-lu i celkové přežití nemocných (i když zlepšení v tomto parametru nebylo prokázáno ve všech hlavních studiích) (30, 31, 32). Doporučení pro trvání a typ neoadjuvantní léčby jsou stejná, jako pro léčbu nádorů středního rizika. Doporučené trvání adjuvantní léčby je 2–3 roky a je možné volit mezi analogy GHRH nebo nesteroidními androgeny II generace.

Toxicita léčby, dávkové limity na kritické orgány

Stejně jako pro nádor platí, že vyšší dávka znamená vyšší kontrolu nemoci (větší destruk- ci tkáně), tak platí pro kritické orgány závislost dávka-toxicita. Pro karcinom prostaty jsou kri- tickými orgány rektum, močový měchýř, kličky tenkého střeva, bulbus penisu, případně hlavice kostí stehenních. Nejpropracovanější limity jsou publikovány pro rektum.

Postradiační proktitida je nejčastějším pozdním nežádoucím účinkem radioterapie pro karcinom prostaty. Její příčinou jsou dva základní faktory: 1) pozdní nežádoucí účinky radioterapie, vznikající jako reakce flexibilních tkání (zejména pojivové tkáně rekta a cév) na ionizující záření (tzv. pozdní efekty radioterapie); a 2) zánětlivé procesy dopro- vázející akutní radiační reakci (tzv. consequential late effects) (33). „Pravé“ pozdní nežádoucí efekty radioterapie jsme schopni modelovat za použi-

tí radiobiologických nástrojů, jako je LQ model, NTCP model, a jsou závislé na celkové dávce záření, objemu ozářeného orgánu a použité frakciona- ci. Pro tyto efekty jsou vypracovány podrobné limity, z nichž některé jsou uvedeny v tabulce 3. Consequential late effects jsou méně předvídatel- né a mohou značně měnit objemově-dávkové závislosti platné pro předchozí bod. Obecně lze zřejmě uvést, že čím větší je akutní reakce, tím je riziko pozdních nežádoucích účinků vyšší a tím je toto riziko méně předvídatelné z radiobiologických modelů. Postradiační proktitis vzniká v období od 9 měsíců do 2 let po skončení radioterapie, typi- ky se projevuje rektorhagií, druhým nejčastějším příznakem jsou tenesmy. Hodnocení závažnosti proktitidy se provádí nejčastěji podle RTOG stupni- ce nežádoucích účinků, její diagnóza je stanovena rektoskopickým vyšetřením, případně s biopsií rekta, a v její léčbě se uplatňují lokálně aplikovaná protizánětlivá léčiva (mesalazin) a spasmolytika (například oxybutin). V případě perzistujícího kr- váčení s anemizací je vhodná laserová koagulace teleangiektatických cév. V ojedinělých případech je nutná dočasná odlehčovací stomie. Četnost výskytu radiační proktitidy je závislá na postupech používaných na jednotlivých pracovištích a musí být vždy korelována s léčebnými výsledky. Neměla by při dávkách okolo 78 Gy překračovat přibližně 20% pro gr. 2 RTOG stupnice a 1–2% pro gr. 3 RTOG stupnice.

Postradiační cystitida je mnohem méně častým problémem. Z klinických projevů do- minuje hematurie a snížení kapacity močové- ho měchýře. Dalšími možnými problémy jsou stenóza uretery (zejména po brachyterapii) a impotence. Inkontinence (moči či stolice) jsou zcela raritní.

Závěr

Trendem v radiační léčbě karcinomu pro- staty je eskalace dávky a snižování celkového počtu frací. Zachování přijatelné toxicity léčby vyžaduje aplikaci moderních radioterapeuti- kých postupů, zejména IMRT a IGRT v různých formách. Brachyterapie a stereotaktická ze- vní radioterapie jsou vynikajícími modalitami umožňujícími jak eskalaci dávky, tak zkrácení doby léčby. Hormonální léčba zlepšuje výsed- ky u středně a vysoce rizikových nádorů, mě- la by však být indikována uvážlivě s ohledem

na nežádoucí účinky dlouhodobé androgenní blokády. Při správném použití dostupných mo- dalit lze dosáhnout 5letého přežití bez známek nemoci okolo 90–95% pro nádory nízkého rizika, 70–80% pro středně rizikové nádory a 60–70% pro vysoce rizikové nádory.

Literatura

1. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is a/b for prostate tumors really low? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001; 50(4): 1021–1031.
2. Fowler J, Ritter M, Chappell R. What hypofractionated pro- tocols should be tested for prostate cancer? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2003; 56(4): 1093–1104.
3. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A Prospecti- ve Phase III Randomized Trial of Hypofractionation Versus Conventional Fractionation in Patients with High-Risk Pro- state Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 2 [Epub ahead of print].
4. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, et al. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractiona- ted three-dimensional external-beam radiotherapy for lo- calized prostate adenocarcinoma: a report on acute toxic- ity. Strahlenther Onkol. 2009; 185(11): 715–721.
5. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67(4): 1099–1105.
6. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J. Weerasinghe Hypofractionated versus conventi- onally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 66(4): 1072–1083.
7. Zietman A, Bae K, Slater J, et al. Randomized Trial Com- paring Conventional-Dose With High-Dose Conformal Ra- diation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Pro- state: Long-Term Results From Proton Radiation Oncolo- gy Group/American College of Radiology 95–09, JCO Mar 2010: 1106–1111.
8. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer J Nucl Med. 2008; 49(1): 68–78.
9. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate can- cer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53(5): 1097–1105.
10. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the pro- state: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 294(10): 1233–1239.
11. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-re- sponse in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial com- paring 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006; 24(13): 1990–1996.
12. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-do- se versus standard-dose conformal radiotherapy in prosta- te cancer: first results from the MRC RT01 randomised con- trolled trial. Lancet Oncol. 2007; 8(6): 475–487.
13. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71(2): 330–337.
14. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional confor- mal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70(4): 1124–1129.

Tabulka 3. Dávkové limity – objem pro některé kritické orgány

Rektum	V70 Gy < 25%; V75 Gy < 20%; V50 Gy < 60%; D _{mean} < 50 Gy
Močový měchýř	V70 Gy < 50%, V75 Gy < 35%, V50 Gy < 70%
Kličky tenkého střeva	V40 Gy < 150 cm ³
Bulbus penis	D _{mean} < 52,5 Gy

15. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73(3): 685–691.
16. Katz AJ, Santoro M, Ashley R, et al. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol.* 2010; 10: 1.
17. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(1): 65–70.
18. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L, et al. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73(3): 679–684.
19. Martinez AA, Demanes J, Vargas C High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: An Excellent Accelerated-Hypofractionated Treatment for Favorable Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2009 Nov 30 [Epub ahead of print].
20. Wilder RB, Barne GA, Gilbert RF, et al. Preliminary results in prostate cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT) vs. IMRT alone. *Brachytherapy.* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print].
21. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, et al. (Non) – migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(3): 862–866.
22. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(3): 942–953.
23. Fung AY, Ayyangar KM, Djajaputra D, et al. Ultrasound-based guidance of intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim.* 2006; 31(1): 20–29.
24. Rajendran RR, Plastaras JP, Mick R, et al. Daily isocenter correction with electromagnetic-based localization improves target coverage and rectal sparing during prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(4): 1092–1099.
25. M. Debois, N. Oyen and F. Maes, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45: 857–865.
26. John SS, Zietman AL, Shipley WU, et al. Newer imaging modalities to assist with target localization in the radiation treatment of prostate cancer and possible lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(1 Suppl): S43–47.
27. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 299: 289–295.
28. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 841–850.
29. Alexander A, Crook J, Jones S, et al. Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 76(1): 23–30.
30. 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.
31. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001; 49: 937–946.
32. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. *J Clin. Oncol.* 2003; 21: 3972–3978.
33. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, et al. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(1): 3–10.

MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.

Ústav radiační onkologie FN Bulovka a 1. LF UK
Budínova 2, 180 81 Praha 8
jiri.kubes@sub.cz
