

Radioterapie karcinomu prostaty

Jan Dvořák

Ústav radiační onkologie Nemocnice Bulovka, 1. lékařská fakulta UK Praha

Radioterapie je u karcinomu prostaty jednou ze základních modalit léčby. Během posledních let prošla výrazným vývojem ke zvýšení efektu léčby za přijatelné toxicity. V článku jsou popsány principy radioterapie, jejich základní dělení a indikace k jednotlivým stádiím onemocnění.

Klíčová slova: radioterapie, image-guided radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, brachyterapie, zevní radioterapie.

Radiotherapy of prostate cancer

Radiotherapy of prostate cancer is one of the basic modalities of treatment. During the last years has undergone significant development to enhance the effect of treatment with acceptable toxicity. The article describes the principles of radiotherapy, the primary division and indications for various stages of the disease.

Key words: radiotherapy, image-guided radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, brachytherapy, external radiotherapy.

Onkologie 2014; 8(1): 19–22

Seznam zkratk

RBE – relativní biologický ekvivalent, vyjadřuje biologický účinek různých druhů ionizujícího záření

α/β – poměr používaný u lineárně kvadratického modelu (LQ) popisujícího smrt buněk (nádorových i normálních tkání), poměr α/β je různý pro různé tkáně (zdravé i nádorové). Tkáně s $\alpha/\beta > 10$ reagují již při během ozařování, tkáně $\alpha/\beta < 5$ reagují na ozařování pozdními změnami a jsou závislé na změnách frakcionace

LQ mode – lineárně-kvadratický model pro popis závislosti buněčného přežití na dávce
EBRT – external-beam radiotherapy, zevní radioterapie

Intersticiální BRT – metoda radioterapie využívající zavedení zářiče do příslušného orgánu-oblasti nádoru

2D techniky – dvoudimenzionální technika

3D techniky – třídídimenzionální technika

3D-CRT – třídídimenzionální konformní radioterapie

IMRT – Intensity-modulated radiation therapy, radioterapie modulovaným svazkem. Podstatou metody je rozložení svazku záření na jednotlivé paprsky s různou intenzitou záření

IGRT – Image-guided radiation therapy, radioterapie řízená obrazem, umožňuje zobrazení aktuální polohy cílového objemu nebo orgánu pomocí rentgenového zařízení, které je součástí ozařovače

RapidArc – objemově modulovaná radioterapie, další typ moderní terapie

SBRT – Stereotactic Body Radiation, cílené stereotaktické ozařování, příkladem je ozařování pomocí cyberknife

IPSS skóre – International Prostate Symptom Score, mezinárodní skórovací systém příznaků

onemocnění prostaty – vyplněním dotazníku zhodnotí lékař zdravotní stav pacienta s ohledem na onemocnění prostaty.

Radioterapie je u karcinomu prostaty jednou ze základních modalit léčby. Využívá se zde léčby ionizujícím zářením, která způsobuje dvojité zlomy DNA. Používá se ve čtyřech základních indikacích.

- radikální (kurativní) radioterapie
- adjuvantní radioterapie časná nebo odložená
- paliativní radioterapie
- profylaktická radioterapie

Z technického hlediska dělíme radioterapii jako zevní – External Beam Radiotherapy (EBRT) nebo **vnitřní** radioterapii – brachyterapii (BRT). U karcinomu prostaty se používá intersticiální brachyterapie s permanentní aplikací radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem (permanentní LD BRT) nebo s dočasnou aplikací zářičů s vysokým dávkovým příkonem (HDR BRT).

Při radioterapii je využíváno elektromagnetické záření – fotony (g záření radioaktivních prvků nebo X-záření lineárního urychlovače) nebo záření korpuskulární (hadrony, elektrony). Elektromagnetické záření působí nepřímým ionizujícím efektem, hadrony (protony, uhlíková jádra) působí přímým ionizujícím efektem. Nejčastěji používaná léčba je léčba fotonovým svazkem

Zevní radioterapie fotonovým svazkem prošla výrazným vývojem a nyní umožňuje bezpečné dodání vysokých dávek radiace. Pro příklad, standardní 2-dimenzionální techniky plánování do počátku devadesátých let umožňovaly podání dávek pouze 67–70Gy s akceptovatelnou akutní a pozdní toxicitou. Následně

3D techniky plánování vyvinuté v devadesátých letech umožňovaly podání vyšších dávek se snížením akutní toxicity (1, 2, 3, 4). Další generace techniky, IMRT signifikantně snižuje riziko gastrointestinální toxicity v porovnání s 3D-CRT (5, 6, 7). Léčba je ekonomicky náročnější, ale zdá se, že snižuje výskyt záchranné léčby bez zvýšení toxicity, zejména u high-risk onemocnění (8).

Další moderní metodou je RapidArc terapie, která představuje vysoce konformní radioterapii s modulovaným svazkem. 3D tvarovaná dávka je zde dodávána během rotace ramene ozařovače kolem těla pacienta. Je oproti IMRT technice rychlejší s nižší radiační zátěží pacienta.

Denní lokalizace prostaty (IGRT technika) je zásadní pro redukci cílového objemu a přesnost ozařování. Tyto postupy umožňují bezpečně další eskalaci dávky, která je nutná ke zlepšení výsledků. Kuban se spolupracovníky publikovali analýzu jejich eskalační studie 78Gy versus 70Gy se 301 pacienty ve stadiu T1b-T3. S mediánem sledování 8,7 roků bylo bez biochemického nebo klinického relapsu ve skupině pacientů s 78Gy 78 % pacientů oproti 59 % ve skupině s 70Gy, $P = 0,004$. Tento rozdíl byl výraznější u pacientů s iniciálním PSA > 10 ng/ml (78 % versus 39 %, $P = 0,001$) (9). K lokalizaci prostaty je využíváno více způsobů, například pomocí rtg kontrastních markerů zavedených do prostaty a jejich denní lokalizací OBI (On Board Imaging) systémem lineárního urychlovače. OBI slouží pro ověřování polohy pacienta pomocí svazku kV záření umístěného kolmo k ose MV ozařovacího svazku. OBI systém lze použít v režimu 2D -2D nebo v režimu Cone Beam CT. Dalšími způsoby denní lokalizace jsou metody využívající ultrazvuku, radiofrekvenčního vysílače, magnetické rezonance, megavoltážního CT a jiné (10).

Protonové záření může být použito jako alternativní radiační zdroj s vyšší cenou léčby (11). Teoreticky může protonový svazek díky svým fyzikálními vlastnostem (Braggův peak) ozářit tumor prostaty s menším zatížením okolní zdravé tkáně. Zatím dostupné studie vykazovaly přibližně stejnou míru časné toxicity, respektive po 12 měsících od terapie (12, 13). Randomizovaná studie PROG 9509, porovnávající dva různé dávkové režimy, kombinovala ozáření 50,4Gy fotonovým svazkem a boostování 19,8Gy nebo 28,8 Gy protonovým svazkem. Tato studie prokázala větší efektivitu vyšší dávky při velmi dobré toleranci. Nicméně neměla srovnání se stejnou dávkou fotonové terapie a pro posouzení obou technik (fotonové nebo protonové) nepřinesla žádnou odpověď (14). Další studií potvrzující nízkou toxicitu byla práce z Uppsalské univerzity. Opět zde byla použita metoda kombinované léčby, v první době ozařování fotony do 50Gy a následným protonovým boostem (4×5 Gy). Při uvažované hodnotě α/β nádoru prostaty 3 – 1,5 a relativní biologické efektivitě (RBE) 1,1 byla ekvivalentní dávka při normofrakcionaci tohoto režimu mezi 87Gy až 94Gy. Pětileté přežití bez biochemické progresse bylo pro pacienty s nízkým rizikem 100%, se středním rizikem 95% a s vysokým rizikem 74% (15). Podle NCCN guidelines není protonová terapie dosud doporučována pro rutinní použití. Je ale nutno podotknout, že protonová terapie prochází velkým vývojem a studie, které jsou k dispozici, používaly starší techniky modelace protonového svazku oproti již sofistikovaným metodám fotonové terapie. V současnosti pro radioterapii prostaty je k dispozici technika pencil beam scanning protonového svazku. Při porovnávání plánů pro stejného pacienta je velmi často výrazný rozdíl v zatížení zdravých tkání, otázkou je klinická relevance těchto rozdílů pro výsledky léčby samotného pacienta. Další výsledky jsou nutné k zhodnocení postavení protonové terapie v léčbě nádoru prostaty.

Stereotaktické ozařování (SBRT). Vzhledem k relativně pomalé proliferaci nádoru prostaty mají nádory prostaty nízké α/β . Tato hodnota je podobná hodnotám okolních tkání zodpovědných za většinu pozdních toxicit. Tím jsou dány teoretické předpoklady, že použití hypofrakcionovaných režimů by mělo mít podobné výsledky nádorové kontroly bez navýšení pozdní toxicity. Stereotaktická radioterapie dává vysoce konformní radiační svazek ve vyšší jednotlivé dávce v pěti nebo méně léčebných sezeních. Léčba je bezpečná pouze za předpokladu přesného ozáření. Výsledky jednotlivých center s mediánem sledování delším než pět let popisují přežití bez biochemické progresse mezi

90–100% s časnou toxicitou (močový měchýř, rektum, kvalita života) podobnou se standardními metodami radioterapie. Delší sledování a multicentrická data jsou potřebná k vyhodnocení dlouhodobých výsledků, zejména k vyhodnocení pozdní toxicity.

Brachyterapie je metoda využívající zavedení zářiče přímo do oblasti nádoru prostaty. Dávka záření zde s rostoucí vzdáleností strmě klesá (s druhou mocninou). V současné době je používána ve dvou modifikacích – permanentní implantace radioaktivních zrn s nízkým dávkovým příkonem (LDR) nebo dočasná aplikace vysokodávkového zdroje (HDR). Léčebný efekt je zprostředkován zářením γ . Pro permanentní brachyterapii jsou používány implantace zrn jódu I125 nebo palladia Pd103. Musí být zhotovena postimplantační dozimetrie k dokumentaci kvality implantace. Jako vysokodávkový zdroj pro dočasnou implantaci se používá Iridium Ir192. Dále je zde využíváno techniky automatického afterloadingu, kdy do oblasti nádoru jsou zavedeny nejprve neaktivní aplikátory, po rekonstrukci v prostoru se vypočítává pozice jednotlivých radioaktivních zdrojů a doba ozařování. Následuje automatické zavedení zdrojů na příslušnou dobu záření. Pacienti s objemnou nebo velmi malou prostatou, s příznaky močové obstrukce (vysoké IPSS skóre) nebo s předchozí transuretrální resekci nejsou vhodní k implantaci a mají zvýšené riziko nežádoucích účinků. Neoadjuvantní hormonoterapie může být použita ke zmenšení prostaty na dostatečnou velikost. Výhodou brachyterapie je zkrácení doby léčby. Při permanentní brachyterapii je aplikace v jednom dni, při dočasné brachyterapii opakovaně v několika sezeních. U vhodných pacientů bez rizikových faktorů je velmi nízké riziko inkontinence a též erektilní funkce bývají zachovány. Nevýhodou je nutnost celkové anestezie a riziko akutní močové retence. Velmi často jsou přítomny iritační symptomy (časté a urgentní močení) přetrvávající až 1 rok po implantaci. Patrně nižší riziko vyšší frekvence močení a urgencye je pozorováno po HDR brachyterapii oproti LDR brachyterapii permanentními zrny (16, 17). Po ozáření HDR BRT byly také publikovány výsledky s nižším rizikem erektilní dysfunkce (18).

Brachyterapie (permanentní LDR i dočasná HDR) bývá také používána k léčbě lokální recurence po zevní radioterapii. Dávka závisí na dávce předchozí EBRT a pohybuje se mezi 110Gy pro LDR nebo 10–12Gy $\times$ 2 frakce pro HDR (21).

Radikální radioterapie

Zevní radioterapie tumoru prostaty vykazuje několik výhodných odlišností oproti chirurgické léčbě. Vyvarujeme se komplikací spojených s ra-

dikálními prostatektomií jako je krvácení a nežádoucí účinky spojené s transfúzí, dále rizik spojených s anestezií. Při zevní radioterapii bývá nízké riziko močové inkontinence (cca 4%) a striktur (19). Radioterapie je možná u širokého věkového spektra pacientů. Nevýhodou zevní radioterapie je doba léčby. Také je velmi četná (cca 50%) přítomnost dočasných akutních nežádoucích účinků střevních a močových. Je zde nízké riziko dlouhodobých rektálních symptomů (urgence, bolestivost hemoroidů) z radiační proktitidy (19, 20). Riziko erektilní dysfunkce je nižší než po radikální prostatektomii (63,5% oproti 79,3%: OR = 2,5, 95% konfidence interval 1,6–3,8) (19). Při recidivě nádoru je případná salvage radikální prostatektomie zatížena vyšším rizikem komplikací než primární radikální prostatektomie. Kontraindikací radioterapie je předchozí radioterapie pánve, aktivní zánětlivé onemocnění konečníku. Problematická je radioterapie se zavedeným Foleovým katétre. Relativní kontraindikací je nízká kapacita močového měchýře, chronický průjem, obstrukce močového měchýře vyžadující suprapubický katétr, neaktivní ulcerativní kolitis

K léčbě je nutné používat vysoce konformální radioterapeutické techniky. Základem jsou normofrakcionační režimy. Mírně hypofrakcionované image-guided IMRT režimy (2,4 až 4 Gy na frakci) zkoušené v randomizovaných studiích vykazovaly podobnou účinnost a toxicitu oproti konvenčně frakcionované IMRT a mohou být použity jako alternativa ke konvenčně frakcionovaným režimům (21).

Výrazně hypofrakcionované image-guided IMRT/SBRT režimy (6,5 Gy nebo více na jednu frakci) jsou nově vznikající léčebné modalitky s výsledky patrně obdobné toxicity a účinnosti jako konvenční frakcionované režimy (21).

Karcinom prostaty nízkého rizika

Indikace ke kurativní radioterapii jsou zde stejné jako i chirurgického řešení. Je nabízena pacientům s life expectancy $\geq$ 10 let. Moderní radioterapie a chirurgické řešení vykazují obdobný progression-free survival. Studie s chirurgickými výsledky mají ale delší sledování a jinou skladbu pacientů (NCC). Radioterapie je zde používána jako samostatná zevní radioterapie, samostatná brachyterapie (21, 22, 23) nebo eventuálně kombinovaná léčba zevní radioterapie a brachyterapie (24). Ve studii Kupelian et al bylo prokázáno, že dávky zevní radioterapie $\geq$ 74Gy prokázaly signifikantně lepší disease-free survival oproti dávkám $<$ 72Gy (69% vs. 63%, p 0,046) (25).

Na základě dalších studií jsou nyní doporučovány dávky 75,6 až 79,2 v konvenční frakcionaci na prostatu ($\pm$ semenné vajíčky) (9, 21, 23).

Alternativní režimy s vyšší dávkou na jednotlivou frakci včetně stereotaktických režimů zkracující dobu léčby jsou zde možné s nutností velmi pečlivě ho plánování a lokalizace prostaty pomocí IGRT.

U pacientů s karcinomem nízkého rizika je také indikována monoterapie permanentní LDR brachyterapií. Doporučená dávka je 145Gy pro ozařování I125 a 125Gy pro Pd103. HDR BRT může být používána jako samostatná metoda nebo v kombinaci se zevní radioterapií. Samostatně bývá používán režim 13,5Gy × 2 frakce, v kombinaci se zevní radioterapií 9,5Gy–11,5Gy × 2 frakce, 5,5–7,5Gy × 3 frakce, 4,0–6,0Gy × 4 frakce. Dávka zevní radioterapie bývá 40–50Gy (21).

Karcinom prostaty středního rizika

Radioterapie je zde vedle chirurgického řešení a případného sledování (možnost u pacientů s kratším životním výhledem) opět jednou ze základních možností léčby. Další eskalace dávky k 81,0 Gy zajišťuje zlepšení kontroly onemocnění (hodnoceno pomocí PSA) (5, 21, 23, 26, 27). Opět je zde možnost kombinace brachyterapie a zevního ozáření. Přidání čtyř až šesti měsíců neoadjuvantní/konkomitantní hormonoterapie k radioterapii je dalším způsobem léčby se zlepšením celkového a nádor specifického přežití (28, 29, 30). Neoadjuvantní hormonoterapie v délce tří měsíců není plnohodnotná délce šesti měsíců (29). Výsledky další studie s krátkodobou neoadjuvantní hormonoterapií ukázaly pouze zlepšení v nádorově specifickém přežití, nicméně v této studii byli zařazováni i pacienti s vysoce rizikovým onemocněním, kde je nedostatečná krátkodobá neoadjuvantní terapie (31).

Karcinom prostaty vysokého a velmi vysokého rizika

Pacienti s nádorem vysokého rizika mají při aktivní léčbě lepší pětileté celkové a nádor specifické přežití oproti sledování do objevení symptomů. Doporučenou léčbou je 3D-CRT/IMRT radioterapie s denní lokalizací prostaty v kombinaci s dlouhodobou, dva až tři roky trvající androgen deprivací terapií. Tato kombinovaná léčba ukazuje zlepšení nádor specifického a celkového přežití oproti léčbě pouze jednou modalitou (32, 33, 34, 35). Další studie RTOG 9202 prokázala vliv dlouhodobé adjuvantní androgen deprivací léčby po radioterapii u pacientů s Gleason skóre 8–10 (desetileté přežití 45 % versus 32 %, $P = 0,0061$) (36). Také studie EORTC 22961 potvrdila výsledky superiority dlouhodobé androgen deprivací terapie (37). Přidání brachyterapie k zevní radioterapii vede ke snížení četnosti biochemického selhání a nádor specifické mortality (38, 39).

Karcinom prostaty s postižením spádových pánevních uzlin (N+ postižení)

U pacientů v dobrém stavu je zde možnost nabídnout radioterapii s dlouhodobou androgenní deprivací (neoadjuvantní/konkomitantní/adjuvantní) (32, 33).

Pooperační a salvage radioterapie

Přibližně u jedné třetiny pacientů po radikální prostatektomii se do deseti let objeví recidiva onemocnění. Na základě důkazů tří provedených randomizovaných studií (SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96–02) je doporučována indikace adjuvantní radioterapie u pacientů s nepříznivými patologickými nálezy (pT3, pozitivní okraje, GLS 8–10, postižení semenných váčků) nebo detekovatelným PSA bez známek diseminovaného onemocnění (40, 41, 42, 43, 44). Tyto studie prokázaly snížení rizika biochemické progresy přibližně o 50 % a též snížení četnosti lokální recidivy při podání pooperační radioterapie oproti sledování. Studie SWOG 8794 prokázala i vliv na vznik vzdálených metastáz a celkové přežití.

Adjuvantní radioterapie je nejčastěji podávána mezi čtyřmi až šesti měsíci po operaci, maximálně do 1 roku po základním zlepšení pooperačních obtíží. Zatím nevyjasněnou otázkou je způsob pooperačního ozáření pacientů po radikální prostatektomii s N+ postižením pánevních uzlin. Ozáření pánve vysokou dávkou oproti ozáření pouze lůžka prostaty patrně zlepšuje klinický výsledek léčby ovšem se zvýšením toxicity (45).

Indikace k salvage radioterapii zahrnuje pacienty s původně nedetekovatelným PSA s následným zvyšováním v dalších dvou měřeních. Léčba je nejúčinnější při předléčbě hodnotě PSA < 1ng/ml a pomalém PSADT (21). Oproti adjuvantní radioterapii je v této indikaci absence kontrolovaných prospektivních studií, ale retrospektivní sledování ukazují klinický benefit z této léčby.

Navzdory proběhlým studiím je otázka adjuvantní terapie nadále kontroverzní. Není zatím jasné, zda je opravdu přínos adjuvantní terapie ve srovnání s časnou salvage radioterapií v případě biochemického relapsu. Je část pacientů s nepříznivými parametry (T3,R+) bez vzniku relapsu, navíc je zde nutné brát do úvahy i životní výhled pacienta a možné riziko nežádoucích účinků.

Paliativní radioterapie

Dávka, cílový objem a typ frakcionace je určen stavem pacienta, klinickými symptomy a cílem radioterapie. Velmi dobrou odpověď mívá paliativní radioterapie bolestivých kostních metastáz. U mnohočetného kostního postižení

je možná aplikace otevřeného zářiče (Sr, Sm) či terapie bisfosfonáty. Novou možností je použít také otevřeného zářiče Ra223, v ČR zatím mimo klinické studie nedostupného

Profylaktická radioterapie

Používala se k prevenci gynekomastie ozářením prsních žláz dávkou 10–15Gy vznikající následkem hormonální léčby. Ozáření snižuje také bolestivost zvětšených prsních žláz. V současnosti se nevyužívá

Závěr

Karcinom prostaty je onemocnění s možností více modalit léčby. Rozhodnutí o konkrétní metodě léčby je velmi náročné a vyžaduje úzkou spolupráci mezi urology, patologi, diagnostiky a onkology včetně radiačních onkologů. Další aspektem je zde přání pacienta a jeho klinický stav. Při správné indikaci je radioterapie velmi účinnou metodou s přijatelnou toxicitou zahrnující široké spektrum očekávaného efektu od kurativních cílů léčby po paliativní a analgetickou léčbu.

Literatura

1. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 267–272.
2. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with free-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 51–59.
3. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reducing using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 43: 727–734.
4. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 14–22.
5. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1124–1129.
6. Jani AB, SU A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 82–86.
7. Bauman G, Rumble RB, Chen J, Loblaw A, Warde P. Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol* 2012; 24: 461–473.
8. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 162–168.
9. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67–74.
10. Dirk Verellen et al. Review of Image-Guided Radiotherapy Techniques Oral presentation, ESTRO Conference Leipzig 2006
11. Coen JJ, Zietman AL. Proton radiation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009; 6: 324–330.

12. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 25–32.
13. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 82: e201–209.
14. Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, et al. Patient-reported long-term outcomes after conventional and high-dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *Jama* 2010; 303: 1046–1053.
15. Johansson S, Aström L, Sandin F, et al. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment localized prostate cancer. *Prostate Cancer* 2012; 654–668.
16. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008; 12: 512–514.
17. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171: 1098–1104.
18. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. *J Urol* 2005; 174: 882–887.
19. Potosky AL, Davis WW, Hofman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358–1367.
20. Sanda MG, Dun RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N. Engl J Med* 2008; 358: 1250–1261.
21. NCCN guidelines Version 1. 2014.
22. Thelis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiation Oncology* 2013; 8: 115.
23. EAU Guidelines 2014.
24. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican Z, et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008; 7: 1–6.
25. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external beam radiation doses in patients with localized prostate cancer: combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 414–419.
26. Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6Gy to 81.0Gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 11–15.
27. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 682–668.
28. D'Amico AV, Chen MH, Renhaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 289–295.
29. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451–459.
30. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107–118.
31. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585–591.
32. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 2104–2111.
33. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
34. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–1073.
35. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285–1290.
36. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92–02: a phase III trial of the duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497–2504.
37. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527.
38. 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.
39. Shen X, Keith SW, Mishra MV, et al. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1154–1159.
40. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962.
41. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effect of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008; 180: 2453–2457.
42. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–2335.
43. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–2027.
44. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. 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. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
45. Van Praet Ch, Ost P, Lumen N, et al. Postoperative high-dose pelvic radiotherapy for N+ prostate cancer: Toxicity and matched case comparison with postoperative prostate bed-only radiotherapy. *Radiation Therapy and Oncology* 2013; 109: 22–228.

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 2. 2014

MUDr. Jan Dvořák

Ústav radiční onkologie Nemocnice Bulovka
1. lékařská fakulta UK Praha
Budínova 2, 180 81 Praha 8
jan.dvorak@bulovka.cz