

Intersticiální HDR brachyterapie nádorů penisu

Denisa Pohanková, Igor Sirák, Miroslav Hodek, Petr Paluska, Jakub Grepl, Linda Kašarová, Martina Šunová, Miroslava Čapková, Jiří Petera

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Intersticiální high-dose rate brachyterapie (HDR BRT) představuje slibnou metodu léčby časného karcinomu penisu, která v mnoha případech slouží jako alternativa k primární chirurgické léčbě. Tato technika umožňuje zachování celistvosti penisu až u 80 % pacientů, kteří by jinak museli podstoupit radikální operaci. Výsledkem je nejen lepší kvalita života pacientů, ale také výrazně nižší výskyt psychických problémů spojených s léčbou. Důležitým přínosem je rovněž možnost zachování sexuálních funkcí na úrovni srovnatelné s obdobím před zahájením léčby.

Klíčová slova: intersticiální brachyterapie, časný nádor penisu, HDR brachyterapie.

Interstitial HDR brachytherapy of penile cancer

Interstitial high-dose rate brachytherapy (HDR BRT) is a promising treatment method for early-stage penile cancer, which in many cases serves as an alternative to primary surgical treatment. This technique allows for the preservation of the penis integrity in up to 80% of patients who would otherwise require radical surgery. As a result, patients experience not only a better quality of life but also significantly fewer post-treatment psychological issues. An important benefit is also the ability to maintain sexual function at a level comparable to that before the treatment.

Key words: interstitial brachytherapy, early penile cancer, HDR brachytherapy.

Úvod

Karcinomy penisu (KP) jsou relativně vzácnou malignitou. V oblastech Evropy a Severní Ameriky se incidence pohybuje kolem < 1/100 000 obyvatel. Významně vyšší incidence je v rozvojových oblastech světa (Asie, Jižní Amerika), kde může dosahovat hodnoty až 19/100 000 obyvatel (1). Nejčastějším histologickým podtypem je skvamózní karcinom (95 % případů), jiné typy (sarkomy, melanom či lymfom) jsou velmi vzácné (2, 3). KP je onemocněním spíše starších mužů s maximem v 7. a 8. dekádě života, přibližně 70 % karcinomů je diagnostikováno v I nebo II stadiu onemocnění. Nejčastější lokalizací výskytu je oblast glandu a preputia.

Mezi nejdůležitější rizikové faktory vzniku KP patří chronický zánět předkožky, lichen sclerosus či neléčená fimóza. Dále je toto onemocnění spojeno s přítomností infekce HPV (Human

papillomavirus, nejčastějšími podtypy jsou HPV 16 a 18). Předpokládá se, že až 50 % nádorů je způsobeno infekcí HPV virem (4). Cirkumcize snižuje riziko vzniku tohoto onemocnění, preventivní význam má zejména při provedení v dětském věku. V zemích, kde je standardně tento zákrok prováděn již dětem (některé asijské a africké oblasti), je riziko KP sníženo až o 70 % (3). Mezi další rizikové faktory se řadí také závislost na tabákových výrobcích (zvyšující riziko vzniku karcinomu až 4×) či malhygiena (5).

Chirurgická léčba

U časných karcinomů penisu jsou v současné době k dispozici různé orgán-záchovné metody léčby zahrnující laserovou terapii, excizi tumoru, kryoablaci či resurfacing glandu penisu. Tyto metody jsou porovnatelné s radikálním chirurgickým výkonem, kdy je možné zachovat sexuální a močové funkce, které jsou

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(1):11-14
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.002>
Článek přijat redakcí: 16. 9. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 10. 2024

Denisa Pohanková
denisa.pohankova@fnhk.cz

také neomyslitelně spojené s psychickým zdravím pacientů.

Radikální chirurgická léčba (totální nebo subtotální penektomie) vedoucí k velmi dobré lokální kontrole a přežití pacientů je celosvětově nejčastější léčebnou metodou. Tato léčba však může vést k významným psychologickým problémům vzhledem k orgánové mutilaci. Přibližně 40 % pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu, mají signifikantní zhoršení kvality života, u 50 % pacientů se objevují dlouhodobé psychologické problémy, v 60 % případů se zhoršují sexuální funkce (4, 6). Z těchto důvodů je důležitá možnost volby různých léčebných metod, které by penis mohly zachovat a přitom pacientovi nezhoršovat celkové přežití.

Léčba pomocí ionizujícího záření

Další léčebnou možností v případě časného onemocnění je využití ionizujícího záření – zevní radioterapie, intersticiální brachyterapie či brachyterapie pomocí muláží.

Zevní radioterapie (EBRT)

Léčba pomocí EBRT je metodou umožňující zachránit pacienta před mutilujícím chirurgickým výkonem, v současnosti se spíše využívá u lokálně či regionálně pokročilejších nádorů. Nutné je zajištění reprodukovatelné polohy, pacient je proto na ozařovací stůl položen v supinační poloze, penis je následně připevněn do krytu tvořeného plexisklem k reprodukovatelnosti dávky záření do cílové oblasti. Radioterapie může být kombinovaná s chemoterapií ve formě neoadjuvantní léčby, eventuálně jako definitivní léčba u neresekovatelného onemocnění (7).

Brachyterapie

Všeobecně maximální velikost nádorového ložiska vhodného k brachyterapii (BRT) je 4 cm, při větší lézi by docházelo k většímu riziku ulcerace a nekrózy. V léčbě karcinomu penisu se mohou využívat různé brachyterapeutické metody. Základní charakteristikou BRT je prudký dávkový spád, díky kterému dochází k šetření okolních zdravých tkání.

1) Intersticiální low-dose rate brachyterapie (LDR BRT) je starší metodou, využívanou zejména v minulosti, dávkový příkon je 0,2–2 Gy/hod. Nevýhodou je

nutnost manuálního zavádění iridiových drátů do ozařované oblasti, s čímž je spojené zvýšené riziko radiační zátěže pro ošetřující personál. Radioaktivní zdroj je zaváděn v celkové nebo regionální anestezii za využití různých templátů, pomocí kterých se zavádí duté ocelové jehly. Zavedení jehel se řídí pomocí Pařížského dozimetrického systému, jehly jsou zavedeny paralelně ve stejné vzdálenosti od ostatních jehel. Klinický cílový objem (CTV) je 1 cm lem okolo nádorového ložiska. Předepsaná dávka je 60–65 Gy během 5 dní. Po dokončení ozáření jsou opět v lokální nebo celkové anestezii odstraněny ocelové jehly.

2) High-dose rate brachyterapie (HDR BT) je v současnosti preferovanou léčebnou metodou, kdy dávkový příkon je > 12 Gy/hod (8). Výhodou je vyšší stupeň radiační bezpečnosti oproti LDR BRT, zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu, pohodlí pacienta (krátké ozáření 2× denně), v neposlední řadě také nákladová efektivita metody (9). Na druhé straně je tato léčebná metoda spojená se zvýšeným rizikem komplikací, proto je velmi důležité zvolení optimální dávky a frakcionačního schématu (10, 11).

Další výhodou brachyterapie je možnost využití chirurgické léčby jako záchranné léčebné metody v případě rekurence onemocnění po této léčbě. Dle výsledků studií porovnávajících primární chirurgickou léčbu a brachyterapii je 5letý OS v obou skupinách velmi podobný (76 % po chirurgické léčbě vs. 73 % po brachyterapii), na druhou stranu penektomie vede k vyššímu 5letému LC v porovnání s brachyterapií (84 % vs. 74 %) i přes vyšší morbiditu (12).

Metodika HDR BRT

Léčbu HDR BRT u karcinomu penisu používáme na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové již od roku 2001. K intersticiální HDR brachyterapii jsou indikováni pacienti s časným karcinomem penisu. Před zahájením léčby podstupují pacienti fyzikální vyšetření, stagingové UZ pánevních a tříselných lymfatických uzlin, ev. CT či MR k vyloučení diseminace onemocnění, nutná je histologická verifikace nádorového ložiska.

Ve většině případů pacienti přicházejí z urologické ambulance s již provedenou cirkumcizí.

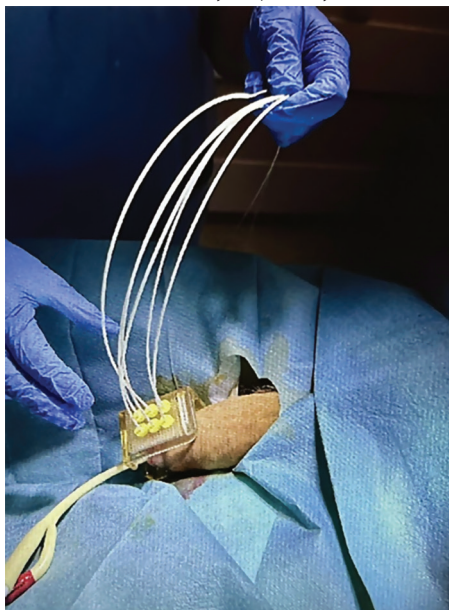
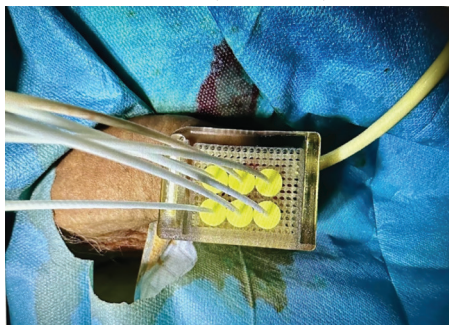
Zavedení vodičů k brachyterapii se provádí v krátkodobé nitrožilní celkové nebo spinální anestezii. Nejdříve je zaveden Foleyův močový katétr k verifikaci lokalizace uretry. V minulosti jsme využívali techniku zavedení dutých ocelových jehel o průměru 1,6 mm k dosažení rigidní geometrie implantátu. Před samotnou implantací jsme plánovali konfiguraci jehel označením bodů na pacientově kůži, kudy měly jehly vstoupit přes kůži do ložiska a následně na druhé straně vystoupit tak, abychom zajistili pokrytí CTV podle pravidel Pařížského systému. Jehly byly zavedeny a zafixovány pomocí mamárního intersticiálního brachyterapeutického templátu se čtvercovou geometrií a separací 10 mm mezi jehlami. Templát se skládá ze 2 čtvercových plastových destiček s vícečetnými otvory vzdálenými od sebe v 1 cm intervalech. Obě destičky jsou spojené můstkem, který je udržuje v paralelním postavení po celou dobu terapie. Na penis se dále nasazuje molitanový límec k zajištění stabilní pozice orgánu během léčby. V rámci plánování je určen počet rovin (1–3) podle individuálních charakteristik každého pacienta. U některých pacientů jsou využívány vnější roviny zavedených jehel, procházejících mimo penis, čímž získáme optimální dávkové pokrytí povrchu ozařované oblasti (Obr. 1–4).

Plánování v minulosti

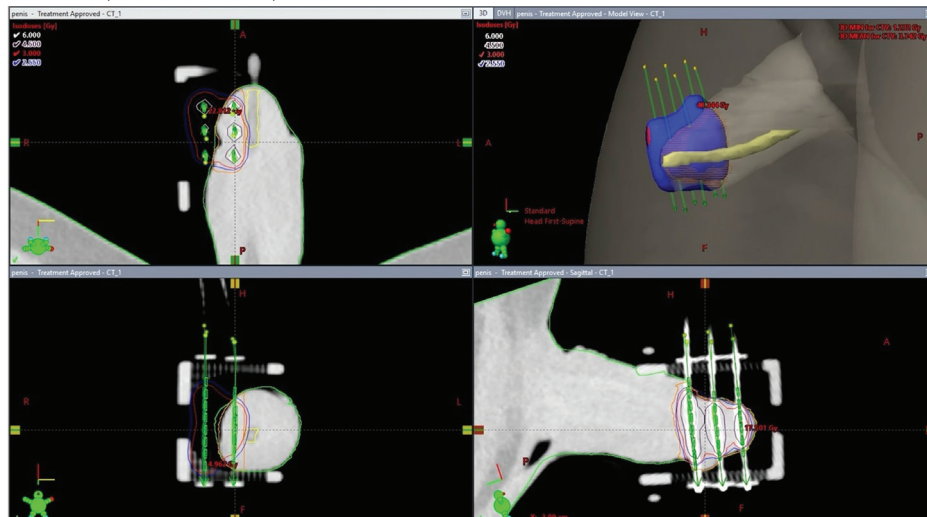
Při zahájení léčby HDR brachyterapie v roce 2001 jsme neměli k dispozici žádné doporučení, proto byla tato léčba založená pouze na naší zkušenosti s LDR-BRT. Zhodnocení velikosti GTV (gross tumor volume) bylo založeno na inspekci a palpaci ložiska lékařem. Na GTV byl následně vytvořen okraj 0,5–1 cm za vytvoření CTV (clinical target volume).

Obr. 1. Nález před léčbou



Obr. 2. Zavedení brachyterapeutických vodičů**Obr. 3.** Zavedení brachyterapeutických vodičů

Vzhledem ke vzniku artefaktů způsobených ocelovými jehlami jsme pro plánování nemohli použít plánovací CT k zakreslení cílových objemů a rizikových orgánů. Využívali jsme doporučení Pařížské školy, kdy v případě aplikace rigidních jehel a templátu může být vynecháno zobrazování pro kalkulaci dávky. Takový přístup předpokládá, že byla dosažena standardní dávková distribuce implantátů a může být použita standardní dávková kalkulace. Musí být zajištěno precizní měření vzdálenosti mezi šablonami a délek aktivních zdrojů s přesností na 1 mm. Přesně jsme měřili vzdálenosti mezi 2 destičkami fixačního templátu, mezi špičkou jehly a destičkou, mezi špičkou jehly a bodu výstupu jehly z mukózy a mezi špičkou jehly a bodem vstupu jehly do mukózy. Tyto hodnoty byly přesunuty do plánovacího systému (program pro čtvercovou geometrii). Referenční bod byl určen v 5 mm od roviny jehel a na povrchu mukózy. Geometrická optimalizace byla použita pro výpočet dávky.

Obr. 4. Příprava ozařovacího plánu

Plánování HDR BRT v současnosti

Od roku 2020 byly nahrazeny rigidní ocelové jehly plastickými brachyterapeutickými katétry, které již netvoří artefakty na CT, a proto můžeme využívat 3D-CT plánování.

Pacient je přijat k hospitalizaci v pondělí, kdy podstoupí celkové interní a anesteziologické vyšetření. Následující den se v lokální nebo celkové anestezii na brachyterapeutickém zákrovém sálku provádí aplikace brachyterapeutických jehel a templátu. Finální zavedení vodičů kontroluje fyzik, který dle potřeby doporučuje navýšení počtu vodičů i mimo oblast penisu ke zlepšení dávkové distribuce. Celý zákrok trvá přibližně 20 minut, poté pacient odjíždí na oddělení, zahajuje se léčba kortikosteroidy k prevenci otoku penisu a ATB profylaxe (Amoksislav 1,2 g i. v. à 8 hodin). Během třetího dne hospitalizace je u pacienta provedeno plánovací CT, na jehož základě se vytváří izodózní plán. Ve většině případů pacienti obdrží první frakci již v odpoledních hodinách 2. den po zavedení brachyterapeutických vodičů (tzn. 3. den od přijetí k hospitalizaci). Aplikace brachyterapie je prováděna 2x denně ve všední dny s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi, o víkendech brachyterapie neprobíhá. 16. den hospitalizace je aplikována poslední (18.) frakce, po které jsou odstraněny brachyterapeutické vodiče a močový katétr, pacient je propuštěn do domácího prostředí (Obr. 5).

Předepsaná dávka je 18 frakcí po 3 Gy (celkem 54 Gy), která se aplikuje 2x denně s mini-

Obr. 5. Nález 7 měsíců po léčbě

málně 6hodinovým intervalem mezi jednotlivými frakcemi. 90% CTV musí být pokryto nejméně 90% předepsané dávky (D90), V150 by mělo být menší než 35% předepsaného objemu. Ozařování je aplikováno pomocí HDR automatického afterloadingového přístroje GammaMed (MDS Nordion, Haan, Germany). Dávková distribuce se na našem pracovišti v současné době počítá pomocí plánovacího systému BrachyVision (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Díky HDR brachyterapii jsme schopni v současné době zachránit celistvost penisu přibližně u 80% pacientů, přičemž u 20% pacientů se po brachyterapeutické léčbě vyskytne lokální rekurence, která je ve většině případů řešena chirurgicky. Akutní toxicita se objevuje u všech pacientů, ve většině případů se jedná o mukozitidu G2, ustupující do 8 týdnů od ukončení BRT. V rámci pozdní toxicity se objevují nejčastěji angiektázie G1, v ojedinělých případech může dojít ke stenóze uretry, výjimečně k ulceraci.

Po dokončení léčby jsou pacienti pozváni na první kontrolu za měsíc po dokončení

léčby, poté jsou sledováni v 3 měsíčních intervalech první 3 roky, à 6 měsíců další dva roky a následně 1× ročně za pravidelných kontrol v onkologické i urologické ambulanci.

LITERATURA

1. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing World. *Lancet Oncol.* 2004; 5(4):240-247.
2. Mosconi AM, Roila F, Gatta G, et al. Cancer of the penis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53(2):165-177.
3. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):785-790.
4. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2007;25(5):361-367.
5. Büchler T. In: Speciální onkologie. Praha: Maxdorf, s.r.o.; 2020.

Závěr

HDR-BRT v léčbě časných karcinomů penisu je alternativou chirurgického zákroku u dobře selektovaných pacientů. Důležitou výhodou je možnost zachování orgánu, která

vede k lepší kvalitě života, zlepšení psychiky a zachování sexuálních funkcí. V případě recidivy je stále v záloze provedení záchranné chirurgické léčby, přičemž tento léčebný postup nezhoršuje celkové přežití pacientů.

6. Maddineni SB, Lau MM, Sangar VK. Identifying the needs of penile cancer sufferers: A systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. *BMC Urol.* 2009;9(1):8.
7. Korzeniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):855-867.
8. Pohanková D, Širáč I, Vošmik M, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy as an Organ-Sparing Treatment for Early Penile Cancer. *Cancers.* 2022;14(24):6248.
9. Petera J, Širáč I, Kašaová L, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma--first experience.

Brachytherapy. 2011;10(2):136-140. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2010.05.007>.

10. Martz N, Bodokh Y, Gautier M, et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: 5-Year clinical outcome analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;27:89-95.

11. Marbán M, Crook J, Keyes M, et al. High-dose-rate brachytherapy for localized penile cancer: Evolution of a technique. *Brachytherapy.* 2020;19(2):201-209.

12. Hasan S, Francis A, Hagenauer A, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy.* 2015;14(4):517-524.