

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Martin Doležel

2010

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Klinická onkologie a radioterapie**

**Využití simultánního integrovaného boostu v léčbě lokalizovaného
karcinomu prostaty**

**Simultaneous integrated boost in the treatment of localized prostate
cancer**

MUDr.Martin Doležel

Školitel: Doc. MUDr. Karel Odrážka, PhD

Hradec Králové, 2010

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně, že všechny použité prameny a literatura byly řádně citovány. Dále prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Hradec Králové, 2010

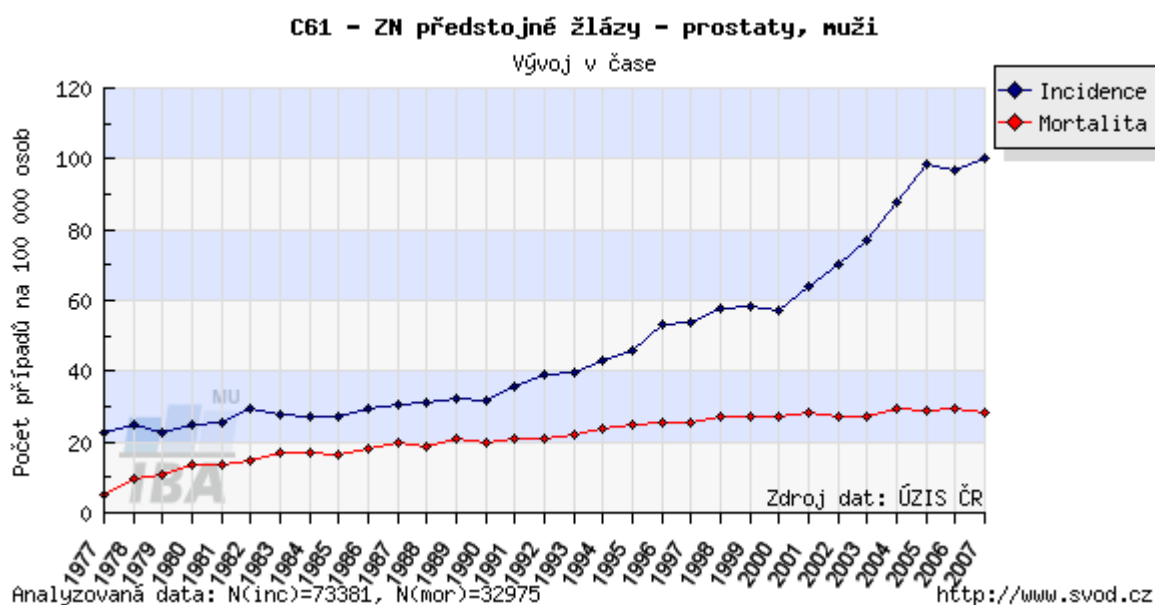
Obsah

I. Úvod	3
Histologie a patofyziologie.....	4
Klinický obraz a vyšetřovací metody.....	6
II. Radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty	9
3D-CRT v léčbě karcinomu prostaty.....	10
IMRT v léčbě karcinomu prostaty.....	11
Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty.....	15
Toxicita.....	17
Cílový objem (radioterapie samotné prostaty vs ozáření celé pánve).....	18
Brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty.....	20
Kombinace radioterapie a hormonální léčby.....	21
III. Východiska a cíle	26
Teoretická východiska.....	26
Hypotéza.....	27
Cíle studie.....	28
IV. Materiál a metody	29
Soubor pacientů.....	29
Technika radioterapie.....	30

Sledování pacientů.....	32
Statistika.....	33
V. Výsledky.....	34
Akutní toxicita.....	34
Pozdní toxicita.....	35
Biochemická kontrola.....	36
VI. Diskuze.....	38
VII. Perspektivy.....	43
Biologický cílový objem.....	43
Radioterapie řízená obrazem (IGRT).....	44
VIII. Závěr.....	47
Seznam zkratk.....	48
Literatura.....	51
Poděkování.....	69
IX. Obrazová příloha.....	70

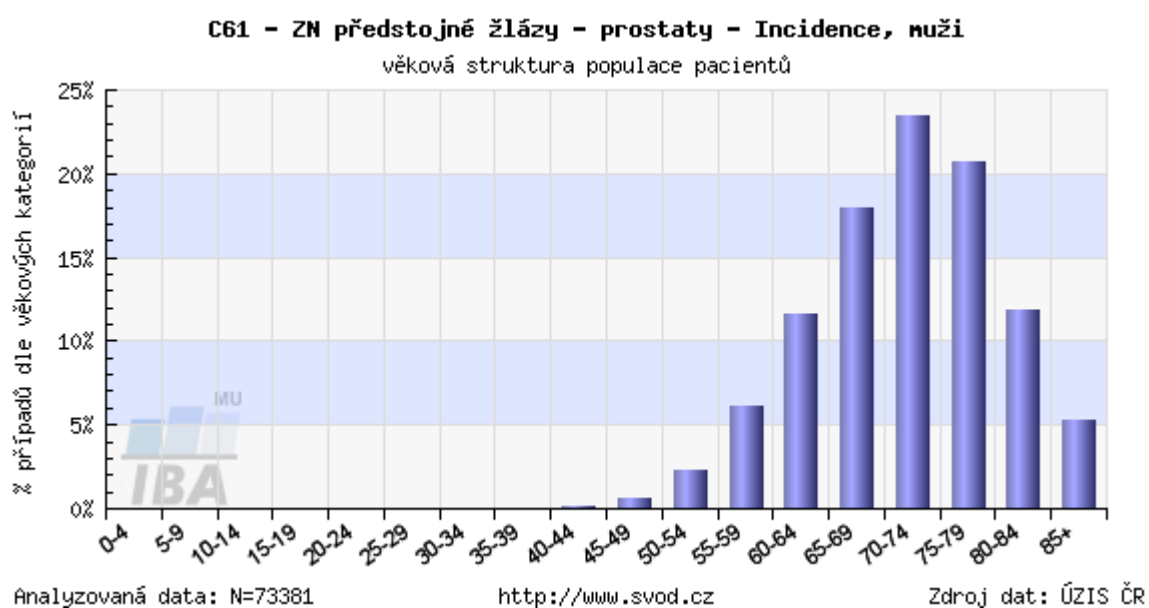
I. Úvod

Karcinom prostaty je nejčastěji se vyskytující karcinom u mužů. V roce 2007 byl diagnostikován karcinom prostaty u 5094 mužů (incidence 100,22/100000 mužů). V témže roce zemřelo v důsledku tohoto onemocnění 1443 mužů (mortalita 28,39/100000 mužů). Dle údajů ÚZIS se incidence za posledních 10 let téměř zdvojnásobila, přičemž mortalita zůstala téměř identická. (V roce 1997 byla incidence 54,03/100000 mužů a mortalita 25,62/100000 mužů.) Index mortalita/incidence poklesl díky tomu za posledních 10 let z 0,474 na 0,283.



Dle analýzy věkové struktury incidence karcinomu prostaty je v České republice medián věku v době diagnózy v kohortě 70-74 let.

Nejvyšší výskyt karcinomu prostaty je pozorován u Afroameričanů a ve Skandinávii, obecně potom v socioekonomicky vyspělých zemích. Nejnižší incidence karcinomu prostaty je zjišťována u Asiatů. Je zajímavé, že ačkoliv mají japonští imigranti v USA vyšší incidenci tohoto onemocnění než jejich krajané žijící v Japonsku, oproti americkým bělochům je incidence u imigrantů poloviční. Prudké zvýšení výskytu karcinomu prostaty v posledním desetiletí je spojeno se zavedením testů na detekci prostatického specifického antigenu (PSA) do rutinní praxe.



Histologie a patofyziologie

Adenokarcinom prostaty je hormonálně dependentní nádor. Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron, který je konvertován

5- α -reduktázou na dihydrotestosteron (DHT). Sekreční epiteliální a stromální buňky obsahují intracelulární androgenní receptory. Dihydrotestosteron vytváří s DHT-vazebnou doménou komplex, který se díky změně struktury může reverzibilně vázat na DNA sekvence – promotory či androgen-regulovatelné geny, což ve výsledku vede k dělení buněk, inhibici apoptózy či buněčné diferenciaci. V sekrečních epiteliálních buňkách způsobuje stimulace testosteronem produkci prostatické tekutiny. Charakteristickým znakem luminálních buněk prostaty je produkce prostatického specifického antigenu (PSA). Sérové koncentrace PSA korelují s objemem žlázy a do značné míry i s rozsahem nádoru. Tyto mechanismy jsou regulovány na několika úrovních. Od lutropin-releasing hormonu, přes hladinu testosteronu v krvi až po lokální regulaci 5- α -reduktázou v prostatickém stromatu. Všechny tyto faktory působící současně vytvářejí rovnováhu mezi buněčnou proliferací, smrtí a diferenciací prostatických epiteliálních buněk.

Histopatologicky ve více než 95% prokážeme adenokarcinom, který vychází z luminálních buněk prostatických acinů (acinózní, kribriformní, solidní). Nádory z buněk neuroendokrinních jsou primárně hormonálně rezistentní. Ostatní varianty (dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný), mezenchymové nádory a lymfomy jsou vzácné, obvykle hormonálně refrakterní. Dle stupně diferenciaci jsou nádory charakterizovány Gleasonovým skórem (GS). To využívá klasifikace nádorů dle diferenciaci do 5 kategorií. GS je tvořeno součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů diferenciaci. (Může tedy být 2 až 10.)

Klinický obraz a vyšetřovací metody

Iniciální onemocnění je většinou asymptomatické, lokální či lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokální symptomy:

mikční příznaky (jímací i vypuzovací)
makroskopická či mikroskopická hematurie, hemosperma
subileozní až ileózní stavy (objemné lokální šíření do rekta)
erektilní dysfunkce
priapismus

Celkové symptomy:

únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie
algický syndrom (kostní metastázy)
patologické zlomeniny
anémie (kostní metastázy, objemné lokální či diseminované
onemocnění)
hyperkalcémie (kostní metastázy)
diseminovaná intravaskulární koagulace

Vyšetřovací metody

1. Celkové fyzikální vyšetření
2. Vyšetření per rektum (DRE) - u malých karcinomů není průkazné, u pokročilých nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy, jejího ohraničení, hladkosti povrchu, pohyblivosti vůči okolí.
3. Stanovení PSA (v intervalu 3,5 - 20 ng/ml včetně free PSA, případně denzity, velocity či doubling času PSA).
4. Ultrasonografie transrektální (TRUS)
5. MR či MRS prostaty (pro plánování radioterapie)

6. USG transabdominální či CT břicha a pánve
7. Biopsie prostaty.
8. Scintigrafii skeletu

Význam vyšetření per rektum pro diagnostiku karcinomu prostaty byl dominantní zejména v éře před zavedením vyšetřování PSA do klinické praxe. V současnosti je jeho význam poněkud redukován. Palpační vyšetření je totiž charakterizováno relativně nízkou senzitivitou (70%) a specificitou (50%) zejména u časných karcinomů. Pouze 25-50% patologických palpačních nálezů je při bioptické verifikaci nález histologicky pozitivní. Význam vyšetření per rektum ve vztahu k PSA potvrzuje fakt, že 70% nádorů detekovaných pomocí PSA je omezeno pouze na prostatu a 40% není dokonce palpačně detekovatelných [11]. Nicméně DRE by mělo být i nadále v kombinaci s PSA používáno, protože 25% nádorů prostaty je diagnostikováno u mužů s normální hodnotou PSA [4].

PSA bylo původně identifikováno z prostatické tkáně Wangem v roce 1979 jakožto protein o molekulární hmotnosti 33,000 [129]. Tento marker není absolutně specifický pro prostatický epitel. Kromě prostatické tkáně a séra byl detekován rovněž v pankreatu a ve slinách žen [27]. Přestože historicky byla arbitrárně stanovena pro muže mladší 70 let normální hladina v rozmezí 0,4 – 4 ng/ml, výskyt nádorů prostaty při „normální“ hodnotě není zanedbatelný. Při hodnotách 2,6 – 4 ng/ml je nádor prostaty biopticky verifikován u 11-24% mužů, v případě pozitivního nálezu při vyšetření per rektum dokonce u 41-47% [87]. Snaha o přesnější a cílenější screening s objektivnější individualizací rizika výskytu karcinomu prostaty vedla k výzkumu PSA denzity, PSA velocity či monitoraci vzestupu PSA. PSA denzita je založena na faktu, že nádorové buňky produkují menší množství PSA než nenádorové. Denzita dána poměrem koncentrace PSA v séru k velikosti prostaty dle TRUS. S rostoucí denzitou roste riziko přítomnosti nádoru prostaty. Předmětem rozsáhlého výzkumu je rovněž dynamika hodnoty PSA (PSA velocita). Bohužel The Prostate Cancer Prevention Trial

zabývající se rizikem karcinomu prostaty u pacientů s hodnotou PSA menší než 4 ng/ml, který hodnotil 20 definic PSA velocity, neprokázal prediktivní hodnotu ani u jedné z nich [117].

Transrektální ultrazvuk je nejstarší grafická vyšetřovací metoda. Nádory prostaty mají na TRUS různou echogenitu. Prospektivní randomizovaná studie Chodaka prokázala senzitivitu 86%, ovšem specificitu pouze 41% [51].

Výrazné pokroky v zobrazení prostaty byly učiněny díky magnetické rezonanci. Zatímco periferní zóna (nejčastější místo výskytu karcinomu prostaty) je při T2 sekvenci hypersignální, v případě tumoru naopak hyposignální. Ovšem nádor prostaty není jedinou příčinou přítomnosti nízkého signálu. Tou může být krvácení po biopsii, prostatitida, hormonální léčba a radioterapie. Použití rektální cívky, softwaru pro eliminaci artefaktů, fast spin echo zobrazení k redukci času a využití MR spektroskopie vedlo ke zpřesnění stagingu. MR spektroskopie podobně jako MR využívá magnetických vlastností atomového jádra. Zatímco MR zpracovává pouze signály vody a lipidů, MRS je schopna detekce četných metabolických signálů vycházejících z živé tkáně. V případě prostaty se zaměřujeme na hodnocení poměru citrátu a cholinu. Citrát je masivně produkován běžnými prostatickými žlázovými buňkami vedoucí ke koncentracím 240-1300x větším než v krevní plazmě. Rovněž cholin je produkován nenádorovými buňkami. U nádorových a nenádorových buněk prostaty se ovšem liší jejich vzájemné poměry. Zatímco pro nádorové buňky je charakteristická nízká hladina citrátu a vysoká hladina cholinu, u nenádorových oblastí je tomu naopak. Kombinace MR a MRS proto umožňuje zvýšit senzitivitu na 95% a specificitu na 91% [103].

Role CT a UZ břicha je vzhledem ke špatnému rozlišení měkkých tkání a nízkému výskytu nádorů s pozitivními lymfatickými uzlinami pro lokalizaci rozsahu nemoci limitovaná.

II. Radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty

V současné době existují tři standardní metody využívané v aktivní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty – radikální prostatektomie, zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie. Vzájemné porovnávání účinnosti vyjmenovaných metod je obtížné, neboť randomizované srovnání neexistuje. Všechny zahájené prospektivní randomizované studie srovnávající radikální prostatektomii (RP) a radioterapii (MRC PR06, SWOG 8890, Scandinavian SPCG-10) byly pro nedostatečný nábor pacientů zrušeny. Komparativní studie vycházející z retrospektivních údajů jsou zatíženy nepřesnostmi (rozdílná úroveň prezentovaných dat, vliv selekce, rozdílná dávka). Nicméně všechny rozsáhlé studie srovnávající radikální prostatektomii, zevní radioterapii s dávkou přesahující 70 resp. 72 Gy a permanentní intersticiální brachyterapii potvrzují stejné výsledky biochemické kontroly [57, 59, 85]. Při užití dávek nižších jsou výsledky zevního ozáření horší [59, 17]. Obecně lze konstatovat, že u časného karcinomu prostaty (T1-2) jsou výsledky radikální prostatektomie a zevní radioterapie při užití adekvátních dávek srovnatelné, metody se liší spektrem svých komplikací. U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty se v poslední době dostává stále více do popředí kombinace zevního ozáření a intersticiální brachyterapie [79].

Vzhledem k vysokému zachytu časných stadií onemocnění, významnému rozdílu mezi incidencí a mortalitou, komorbiditě pacientů s karcinomem prostaty a vysokému počtu pacientů nutných k záchraně 1 života (NNT) se do léčebných schémat začleňuje stále více rovněž aktivní sledování (watchful waiting). U pacientů se středním rizikem s předpokládaným přežitím méně než 10 let a u pacientů s nízkým rizikem s přežitím větším než 10 let je aktivní sledování možností volby, u pacientů s nízkým rizikem s LE menší než 10 let a u nemocných s velmi nízkým rizikem je watchful waiting dokonce základní doporučená léčebná strategie.

3D-CRT v léčbě karcinomu prostaty

V průběhu několika posledních dekád se stala základní léčebnou technikou trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) [38, 39, 76, 127]. 3D-CRT je v obecném pojetí každá ozařovací technika, při které hranice cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Za průkopníky konformní radioterapie jsou považováni Umegaki a Takahashi, kteří na počátku 60. let 20. století jako první vyvinuli rotační konformní techniku [115, 121]. Sterling jako první provedl prostorovou kalkulaci dávky a 3D zobrazení anatomických struktur pomocí počítačem generované filmové smyčky [110]. Konformní radioterapie v užším slova smyslu je spojena se zavedením počítačové tomografie (CT) do klinické praxe v 70. letech. Zobrazení pomocí CT poskytuje plně trojrozměrný model anatomie organismu a umožňuje přesnou identifikaci cílového objemu a rizikových struktur. V Rhode Island Hospital byla vyvinuta v roce 1979 nová metoda zobrazení, která umožňuje pohled z perspektivy svazku záření (beam's eye view BEV) [69]. V roce 1983 byl představen moderní 3D plánovací systém s kvalitním a barevným BEV zobrazením a s možností generování rentgenogramů na základě digitální rekonstrukce CT obrazu (digitally reconstructed radiograph DRR) [36, 37]. Do širší klinické praxe se konformní radioterapie dostala v 80. a zejména 90. letech 20. století.

Velice záhy se konformní radioterapie začala používat u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Jako první byla použita lékaři na Michiganské univerzitě v roce 1987, následovaná o rok později Memorial Sloan-Kettering Cancer Center a v roce 1989 i Fox Chase Cancer Center [65, 94, 104]. V České Republice byla 3D konformní radioterapie jako první použita ve FN Hradec Králové v roce 1997.

IMRT v léčbě karcinomu prostaty

Díky technologickému pokroku byly do klinické praxe zavedeny nové technologie jako radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a recentně i obrazem řízená radioterapie (IGRT) [20, 24, 35, 40, 42, 43, 72, 82, 102, 111]. IMRT umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem [12, 71, 95]. Z hlediska technického provedení IMRT je možno k modulaci záření použít kompenzační filtry či vícelistové kolimátory (MLC). Užití kompenzačních filtrů představuje nejstarší a nejjednodušší metodu IMRT, která je klinicky využívána již po řadu desetiletí. Modulace dávky je způsobena vložením kompenzačního filtru přímo do svazku záření. Ozářením z více polí s využitím kompenzačních filtrů tak lze docílit vhodné rozložení dávky. V minulosti byly kompenzační filtry zhotovovány nejčastěji skládáním bločků kovu na nosič, dnes je možno využít buď odlití filtru z kovu tavitelného při nízké teplotě do připravené formy nebo vyfrézování z vhodného materiálu. V současné době však radioterapie s pomocí kompenzačních filtrů díky rozvoji nových metod nepředstavuje nejvýhodnější možnost techniky IMRT.

V klinické praxi se nejvíce uplatňují dvě statické techniky (s fixní polohou ramena ozařovače) užívající vícelistový kolimátor (MLC). Technika mnoha statických polí (multiple-static-field MSF), označovaná také jako step-and-shoot technika, spočívá v tom, že superpozicí několika (5-10) dílčích polí (segmentů) rozdílně tvarovaných pomocí MLC se dosáhne požadované modulace svazku. Při daném úhlu gantry je nejprve ozářen první segment, potom se lamely MLC automaticky posunou a ozáří se druhý segment, opět se posune MLC a následuje třetí segment atd. Po iradiaci posledního plánovaného segmentu se změní úhel gantry a celý proces se opakuje u dalšího pole. Technika s dynamickým vícelistovým kolimátorem (dynamic multileaf collimator DMLC) spočívá v tom, že lamely MLC se během ozáření plynule pohybují napříč svazkem. Řídící software určuje sekvenci pohybu lamel a také rychlost pohybu.

Měnicí se rychlostí pohybu jednotlivých párů lamel je svazek požadovaným způsobem modulován. Méně časté je použití rotačních technik jako např. sekvenční kyv či tomoterapie. Hlavním benefitem sekvenčního kyvu je nezávislost velikosti ozařovaného objemu na limitní velikosti ozařovacího pole urychlovače. Toho je dosaženo ozáření objemu o tloušťce 2 cm u každého kyvu a následným přesným posunem stolu v podélném směru. Tomoterapie využívá rotující ramene urychlovače a pohybujícího se stolu. Tato technika je kombinací dvou technologií – počítačového tomografu (CT) a lineárního urychlovače. Na gantry je spolu s urychlovačem umístěno i CT, což dovoluje verifikaci zaměření v reálném čase. Při ozáření se pohybuje nemocný se stolem longitudinálně a současně rotuje gantry.

Na rozdíl od konvenčního plánování, kdy po určení počtu a uspořádání polí proběhne prostorová kalkulace distribuce dávky s následným hodnocením objemových histogramů (pokrytí cílového objemu, maximální a minimální dávku v cílovém objemu, expozici kritických orgánů), využíváme u IMRT obráceného postupu – tzv. inverzního plánování. Radiační onkolog nejprve definuje parametry svazku záření a parametry týkající se cílových struktur (cílový objem, kritické orgány). Plánovací systém pro inverzní plánování umožňuje pro cílové struktury určit maximální a minimální dávku a přiřadit jednotlivým strukturám koeficienty priority. Plánovací systém potom stanoví postupně pro každý svazek optimální profil intenzity. Postupuje při tom tak, že do algoritmu pro výpočet intenzity integruje elektronovou denzitu tkání od distálního okraje cílového objemu až k povrchu těla.

Vlastní výpočet rozložení dávky je založen na skutečnosti, že ozářený objem je rozdělen na malé objemové jednotky (voxely) a dávka pro každý z nich je vypočtena při výchozím zatížení zvolených polí. Svazek je rozdělen do malých, tzv. tužkových svazků (pencil beam) a je vypočten příspěvek z každého z nich do cílového objemu i kritických orgánů. Zatížení každého tužkového svazku je výpočetním systémem upravováno tak, aby docházelo k pozitivním změnám ozařovacího plánu. Tento proces se opakuje tak dlouho, dokud dochází k příznivým změnám vypočteného skóre. Výsledkem je tedy plán, který pro dané podmínky s maximální dosažitelnou přesností

dodržuje předepsané rozložení dávky v cílovém objemu a dávky v kritických orgánech jsou pod limity, které byly původně stanoveny.

Níže je uveden jednoduchý příklad algoritmu:

$$S = \sum_i (D_{T,0} - D_{Ti})^2 + \sum_n P_n * \sum_j H(D_{n,0} - D_{n,j}) * H(D_{n,0} - D_{n,j})^2$$

Kde:

$D_{T,0}$ = Požadovaná dávka v cílovém objemu

D_{Ti} = Vypočtená dávka v cílovém objemu (ve voxelu „i“)

P_n = Relativní váha pro překročení toleranční dávky

$D_{n,0}$ = Dávkový limit pro „n“ rizikový orgán

$D_{n,j}$ = Vypočtená dávka pro normální tkáň (ve voxelu „j“)

$H(D_{n,j} - D_{n,0}) = 0$ je-li $D_{n,j} \leq D_{n,0}$

$H(D_{n,j} - D_{n,0}) = 1$ je-li $D_{n,j} > D_{n,0}$

Metoda IMRT umožňuje dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky než 3D-CRT zejména u cílových objemů konkávního tvaru. Díky výraznějšímu šetření zdravých tkání skýtá IMRT potenciál pro další eskalaci dávky záření. Schopnost vytvářet konkávní obrysy ozářených objemů je možno využít u celé řady diagnóz. Jedna z klinicky nejvýznamnějších a nejčastějších radiačních indikací je právě karcinom

prostaty. O klinických zkušenostech s IMRT při léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty referoval Zelefsky z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Komparace objemových histogramů pro IMRT (81 Gy) a 3D-CRT (81 Gy) ukázala lepší pokrytí PTV a nižší expozici rizikových orgánů při IMRT. Akutní toxicita se u obou metod významně nelišila. Ovšem pravděpodobnost rozvoje chronické rektální toxicity 2. stupně dva roky po léčbě byla významně nižší při IMRT ve srovnání s 3D-CRT (2% versus 10%, $p < 0,001$) [135]. V recentní aktualizované analýze výsledků léčby u 561 pacientů léčených 81 Gy technikou IMRT byla pravděpodobnost chronické GI toxicity 2. a 3. stupně u 1,6% resp. 0,1% pacientů. Gastrointestinální toxicita 4. stupně nebyla pozorována. Pravděpodobnost výskytu chronické GU toxicity 2. a 3. stupně v 8 letech byla 9% resp. 3% [134]. V České republice byla radioterapie s modulovanou intenzitou poprvé použita ve FN Hradec Králové v 2002, kdy byl rovněž ozářen první pacient s karcinomem prostaty.

Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje nejen díky více konformnímu způsobu ozáření redukovat radiační zatížení okolních rizikových orgánů, ale přináší rovněž možnost ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jediné frakci. Tato technika se nazývá Simultánní integrovaný boost (SIB). Díky ní je možno ozářit objemy s rozdílným rizikem recidivy či perzistence tumor-letální dávkou bez nutnosti eskalace dávky pomocí postupně se zmenšujících cílových objemů. Přestože se tato technika etablovala již u několika klinických diagnóz, v době přípravy a zahájení léčebného protokolu pro suprakonvenční dávku u radioterapie karcinomu prostaty na našem pracovišti nebylo použití SIB u radioterapie samotné prostaty dosud publikováno [30, 44, 73, 75].

Eskalace dávky v radioterapii karcinomu prostaty

Radiobiologická i retrospektivní klinická data opakovaně prokázala dávkovou závislost karcinomu prostaty. [46, 64, 140]. Recentně čtyři prospektivní randomizované studie využívající 3D-CRT potvrdily lepší klinické výsledky v rameni s eskalovanou dávkou [3, 18, 83, 143].

V roce 2002 byly publikovány první výsledky randomizované studie z M.D.Anderson, která rozdělila 301 pacienta do ramene 78 Gy vs 70 Gy. Při mediánu sledování 60 měsíců byl pozorován statisticky signifikantní rozdíl v pravděpodobnosti nepřítomnosti relapsu nemoci v 6 letech 70% vs 64%. Benefit eskalace dávky byl však potvrzen pouze u pacientů s PSA větším než 10. U pacientů s eskalovanou dávkou byl rovněž pozorován signifikantně vyšší výskyt chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně (26% vs 12%). Eskalace dávky neměla vliv na chronickou genitourinární toxicitu [83]. Aktualizované výsledky při mediánu sledování 8,7 let potvrdily rozdíl v pravděpodobnosti nepřítomnosti relapsu (78% vs 59%), který se transformoval v signifikantní rozdíl v klinickém relapsu (7% vs 15%), ovšem stejně jako v původní práci pouze u pacientů s PSA větším než 10 [56].

Holandská randomizovaná studie CKVO 96-10 randomizovala 669 pacientů ve stadiu T1b-T4 s PSA menším než 60 (mimo nízké riziko - T1a, T1b-c s GS<5 a PSA≤4) mezi ozáření 78 Gy vs 68 Gy. Pravděpodobnost nepřítomnosti relapsu v 7 letech byla při mediánu sledování 70 měsíců 54% vs 47% při užití ASTRO definice a 56% vs 45% dle Phoenix definice. (Zatímco ASTRO definice biochemického relapsu je stanovena jako 3 následující vzestupy hodnoty PSA, RTOG-ASTRO Phoenix konsensus určuje biochemický relaps jako hodnotu PSA nad výši součtu nadiru + 2 ng/ml). Výskyt chronické genitourinární toxicity byl v obou ramenech identický, četnost chronické GI toxicity grade 2 a více v 7 letech byla signifikantně vyšší v eskalovaném rameni (35% vs 25%) [3].

Nejpočetnější studie MRC RT01 rozdělila 843 pacientů T1b-T3a s PSA menším než 50 do ramene 74Gy vs 64Gy. Při mediánu sledování 5,2 let byl rozdíl v přežití bez progresu 71% vs 60%. Benefit byl prokázán u všech rizikových skupin. Pozdní gastrointestinální toxicita grade ≥ 2 byla pozorována u 33% vs 24% pacientů, rozdíl v genitourinární toxicitě nebyl prokázán [19].

Poslední z prospektivních randomizovaných studií zkoumajících benefit eskalace dávky pomocí teleterapie využila k boostu protony (PROG 95-05). Do studie bylo zařazeno 392 pacientů stadia T1b-T2b s PSA menším než 15, kteří byli po teleterapii 50,4 Gy v 28 frakcích provedenou fotony náhodně rozděleni do 2 skupin s rozdílnou dávkou provedenou protony. První skupina obdržela dávku 28,8 Gy v 16 frakcích, druhá dávku 19,8 Gy v 11 frakcích. Pacienti s eskalovanou dávkou dosahovali při mediánu sledování 5,5 let lepší biochemické kontroly (91,3% vs 78,8%) i lokální kontroly (67,2% vs 47,6%). Eskalace dávky pomocí protonů nezvýšila pozdní toxicitu 3.stupně, avšak bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení pozdní gastrointestinální toxicity 2.stupně (17% vs 8%) [143].

Ve všech randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu a to u všech rizikových skupin. Pouze u pacientů se středním rizikem ve studii M.D.Anderson byl prokázán efekt pouze u nemocných s PSA větším než 10. Stejná studie však vzhledem k relativně dlouhé době sledování (104 měsíce) již byla schopna doložit benefit v počtu pacientů bez výskytu distančních metastáz ve skupině s vysokým rizikem (96% vs 83%). Přestože dosud v této studii nebyl prokázán vliv na přežití, čtyřnásobný počet pacientů v rameni s nízkou dávkou již na nádor zemřelo (8 pacientů vs 2 pacienti) a dvojnásobný počet nemocných v rameni se 70 Gy na tumor zemřelo či dosud žije s klinickou recidivou [56]. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování prokázala nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a delším přežitím [141].

Toxicita

Teleterapie je pacienty relativně dobře tolerována, přestože se akutní gastrointestinální či genitourinární toxicita 2. a vyššího stupně vyskytují u přibližně 60% pacientů léčených konvenční či konformní radioterapií. Nástup akutní toxicity je obvykle od třetího týdne radioterapie a ustupuje několik dnů či týdnů po ukončení ozáření. Incidence pozdních komplikací, které se obvykle začínají projevovat po 6 měsících od ukončení radioterapie, je ve srovnání s akutní toxicitou obvykle menší, těžká toxicita vyžadující chirurgickou intervenci je raritní. Analýza toxicity 1020 pacientů léčených ve studiích RTOG 7506 a RTOG 7706 prokázala chronickou GU toxicitu vyžadující hospitalizaci u 7,3% pacientů, u 0,5% pacientů bylo indikováno pro těžkou GU toxicitu k chirurgické intervenci. Incidence chronické gastrointestinální toxicity vyžadující hospitalizaci byla 3,3%, incidence postradiační ileozní stenozy či perforace střeva byla 0,6%.

Eskalace dávky pomocí 3D-CRT techniky s sebou mimo lepší výsledky bohužel přináší i vyšší toxicitu, zejména chronickou gastrointestinální. Ve všech uvedených randomizovaných studiích bylo pozorováno zvýšení GI toxicity 2. a vyššího stupně, v případě studie M.D.Anderson dokonce na dvojnásobek. Použití radioterapie s modulovanou intenzitou vede k signifikantnímu snížení akutní a chronické rektální toxicity. Vliv IMRT na redukci urinární toxicity nebyl dosud jednoznačně prokázán [135-138].

Klinicky významné je po radikální radioterapii rovněž ovlivnění sexuálních funkcí. Erektální dysfunkce je pozorována u 36-59% pacientů po teleterapii a 24-50% nemocných po brachyterapii [70, 88, 112, 119, 123, 133]. Vzácně je pozorován otok genitálu či lymfedém dolních končetin.

V případě brachyterapie se přechodně může objevit krev v moči, obtížné močení, retence moče, bolestivá ejakulace a hematospermie. I po brachyterapii lze pozorovat

pozdní toxicitu. Ve srovnání s teleterapií je gastrointestinální toxicita menší a genitourinární mírně větší.

Vzhledem k prokázané dávkové závislosti nádoru karcinomu a zavedení radioterapie s modulovanou intenzitou do klinické praxe roste stále více význam tolerančních limitů pro rizikové orgány. V současné době je největší množství dat týkajících se vztahu objemu a dávky o rektu. Zdá se, že nejvýznamnější pro predikci rektální pozdní toxicity jsou objemy rekta ozářené 60 Gy, 70 Gy a 75 Gy (V_{60} , V_{70} , V_{75}). V době zahájení této prospektivní práce byly nejčastěji užívané toleranční limity pro rektum (použity rovněž v probíhající RTOG studii 0126) $V_{60} < 50\%$, $V_{70} < 25\%$, $V_{75} < 15\%$. [29, 31, 32, 50, 53, 56, 78, 113, 125, 132].

Cílový objem – radioterapie samotné prostaty vs ozáření celé pánve

Na rozdíl od jednoznačně prokázaného efektu eskalace dávky zařazení lymfatických uzlin do cílového objemu u vysoce rizikových pacientů zůstává stále nejasný. Efekt iradiace pánve zkoumaly 3 prospektivní randomizované studie.

První z nich byla RTOG 77-06, která porovnávala u pacientů ve stadiu A2 či B ozáření samotné prostaty dávkou 65 Gy s ozářením celé pánve do 45 Gy s boostem na prostatu do 65 Gy. Při mediánu sledování 7 let nebyl pozorován rozdíl v lokální kontrole, výskytu distančních metastáz či celkovém přežití [5].

Obdobný design měla francouzská studie GETUG 01, která rozdělila 444 pacientů ve stadiu T1b-T3 N0 mezi ramena s ozářením samotné prostaty dávkou 66-70 Gy a do

ramene se současným ozářením pánve do 46 Gy. Při mediánu sledování 3,5 roku nebyl pozorován rozdíl v 5-letém přežití bez progresu v žádné rizikové skupině [84]. Poslední studie randomizovala 1323 pacientů s rizikem postižení lymfatických uzlin (LU) více než 15% do 4 následujících ramen – ozáření prostaty s neoadjuvantní hormonoterapií, ozáření prostaty s adjuvantní hormonoterapií, ozáření prostaty i pánve s neoadjuvantní hormonoterapií a ozáření prostaty i pánve s adjuvantní hormonoterapií. V roce 2003 byly publikovány výsledky při mediánu sledování 5 let, kdy kombinace ozáření prostaty i pánve a neoadjuvantní hormonoterapie dosáhla signifikantně delšího přežití bez progresu při srovnání s ostatními rameny [91]. Obdobné výsledky byly prezentovány v subanalýze zkoumající závislost velikosti ozařovaného pole (celá pánev, mini-pánev, samotná prostata) na přežití bez progresu u pacientů léčených neoadjuvantní hormonoterapií. U pacientů s ozářením celé pánve bylo dokumentováno přežití bez progresu 5,2 let, u pacientů s ozářením mini-pánve 3,7 let a u pacientů s ozářením samotné prostaty pouze 2,9 let [92]. Bohužel v updatu studie při mediánu sledování 7 let nebyl nalezen rozdíl při srovnání neoadjuvantní hormonoterapie s adjuvantní ani při srovnání pacientů ozářených na samotnou prostatu s pacienty ozářenými současně i na oblast pánve. Původně profitující rameno s ozářením prostaty i pánve s neoadjuvantní hormonoterapií dosáhlo identických výsledků jako rameno s ozářením samotné prostaty s adjuvantní formou radioterapie [62].

EORTC Radiation Oncology Group vydala v roce 2006 doporučení pro konturaci cílového objemu a rizikových orgánů pro primární radioterapii prostaty. U pacientů se středním rizikem je doporučeno zahrnout do CTV 5 mm periprostatické tkáně s ohledem na extraprostatické šíření a 1 cm semenných váčků vzhledem k riziku mikroskopické expanze. Analogicky u pacientů s vysokým rizikem by měl CTV zahrnovat mimo 5 mm periprostatické tkáně i 2 cm SV. Rozšíření CTV periprostaticky či do SV u pacientů s nízkým rizikem není nezbytné.

Brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty

Přes prudký rozvoj intersticiální HDR brachyterapie (HDR BRT) v posledních letech jsou dosud nejpočetnější soubory s nejdélší dobou sledování publikovány u pacientů léčených intersticiální permanentní brachyterapií. Potters prezentoval ve své práci výsledky léčby u 1449 pacientů léčených samotnou implantací zrn či v kombinaci se zevní radioterapií. Biochemická kontrola ve 12 letech byla u pacientů s nízkým rizikem 89%, u pacientů se středním rizikem 78% a u pacientů s vysokým rizikem 63% [86]. Obdobných výsledků bylo dosaženo v rozsáhlé multicentrické retrospektivní studii hodnotící efekt léčby pomocí samotné permanentní brachyterapie u 2693 pacientů z 11 pracovišť. Přežití bez PSA relapsu v 8 letech bylo u pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem 82%, 70% a 48% [139].

Bohužel přímé prospektivní srovnání radikální prostatektomie s intersticiální brachyterapií u pacientů s nízkým rizikem pomocí randomizované studie není možné pro předčasné ukončení Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial (SPIRIT) v důsledku nedostatečného náběru pacientů. Recentní retrospektivní srovnání výsledků léčby zevního ozáření a kombinace zevní radioterapie s permanentní brachyterapií či HDR brachyterapií publikoval Pieters [109]. Pro svou analýzu použil data ze 40 publikovaných prací (EBRT 10, EBRT + permanentní BRT 13, EBRT + HDR BRT 17) používajících dávku minimálně 120 BED₃. U pacientů s kombinovanou léčbou byla v multivariantní analýze prokázána signifikantně lepší biochemická kontrola i celkové přežití [79].

Dosud byly otištěny dvě randomizované studie zabývající se eskalací dávky pomocí HDR brachyterapie. V anglické studii bylo léčeno 220 pacientů samotnou teleterapií LD 55 Gy a 2,75 Gy v 20 frakcích či kombinovaným režimem LD 34,75 Gy a 2,75 v 13 frakcích + 2 x 8,5 Gy pomocí HDR brachyterapie. Při mediánu sledování 30 měsíců bylo dosaženo v kombinovaném rameni signifikantně lepší biochemické kontroly a nižší akutní rektální toxicity [49]. V kanadské studii bylo 53 pacientů randomizováno

do ramene se samotným zevním ozářením dávkou LD 66 Gy a 2 Gy v 33 frakcích a 51 pacientů zařazeno do ramene s EBRT 40 Gy a 2 Gy v 20 frakcích s boostem pomocí brachyterapie dávkou 35 Gy. Použití brachyterapie snížilo biochemické selhání při mediánu sledování 8,2 let z 61% na 29% [96]. Přes velice nadějných výsledky těchto studií je však nutno objektivně poukázat na suboptimální dávky v kontrolních ramenech tvořenými samotnou teleterapií. V současnosti probíhá rozsáhlá studie RTOG 0815, která by měla význam boostu pomocí brachyterapie objektivizovat, neboť srovnává teleterapii do dávky 79,2 Gy a kombinovaná ramena s LDR i HDR brachyterapií včetně benefitu hormonální léčby.

Kombinace radioterapie a hormonální léčby

Vzhledem k hormonální závislosti nádoru prostaty byl význam ablace androgenů na výsledky léčby zkoumán ve velké řadě studií.

V roce 2008 byla publikována data ze SEER databáze hodnotící roli hormonální léčby u 19 271 pacientů starších 66 let s nádorem prostaty T1-T2, kteří nepodstoupili lokální léčbu. Výsledky overall survival (OS) i cancer specific survival (CSS) v deseti letech se statisticky nelišily mezi pacienty, kteří podstoupili hormonální terapii či nikoli. Pouze podskupina pacientů s GS 8-10 dosáhla díky hormonoterapii statisticky lepší CSS, ovšem při identickém OS [66].

Studie EORTC 30891 randomizovala 985 pacientů ve stadiu T1-T4 N0-N2 bez primární lokální léčby do ramene časně nebo odložené hormonoterapie. Medián

celkového přežití u pacientů s časným zahájením léčby byl signifikantně delší (7,4 vs 6,5 roku). Míra úmrtí na nádor prostaty byla v obou ramenech identická [114].

V randomizované studii SPCG-7/SFUO-3 byly u pacientů s negativními uzlinami ve stadiu T1b-T2 G2-G3 či T3 srovnávána ramena se samotnou hormonální léčbou či v kombinaci s radioterapií do celkové dávky 70 Gy. Při mediánu sledování 7,6 let dosáhlo kombinované rameno statisticky lepší bPFS (74% vs 25%), CSS (88% vs 76%) i OS (70% vs 61%). Současně však byl v rameni s hormonální léčbou a radioterapií monitorován i vyšší výskyt striktury uretry, urgentního močení, močové inkontinence a erektilní dysfunkce [130].

Postavení neoadjuvantní a konkomitantní hormonoterapie se věnovaly 4 rozsáhlé randomizované studie (TROG 96.01, Harvard, RTOG 94-08 a RTOG 86-10).

Australská studie randomizovala 802 pacientů s lokálně pokročilým nádorem prostaty (T2b-T4 N0) do ramene se samotnou radioterapií s dávkou 66 Gy v 33 frakcích a do ramen s 3-měsíční resp. 6-měsíční dobou trvání neoadjuvantní hormonální léčby. Při mediánu sledování 5,9 let měli pacienti léčení hormonoterapií po dobu 3 měsíců ve srovnání se samotnou radioterapií lepší lokální kontrolu, přežití bez biochemického relapsu, přežití bez nemoci i přežití bez nutnosti záchranné léčby. Pacienti léčení 6 měsíců měli mimo výše zmíněné ukazatele rovněž nižší incidenci distančních metastáz a lepší CSS [21].

Harvardská studie srovnávala u 206 pacientů se středním a vysokým rizikem samotnou radioterapii do celkové dávky 70 Gy se 6 měsíční hormonální léčbou zahájenou 2 měsíce před radioterapií. Při mediánu sledování 7,6 let dosáhlo kombinované rameno lepší OS i CSS [15]. Riziko relapsu bylo vyšší u pacientů s ablací androgenů kratší než 6 měsíců ve srovnání s dobou delší než 6 měsíců [16].

Studie RTOG 86-10 zkoumala u 471 pacienta (bulky tumory T2-T4, diseminace do lymfatických uzlin nebyla vylučujícím kritériem) kombinaci ozáření a hormonoterapie (2 měsíce před ozářením + po celou dobu radioterapie) se samotným ozářením

dávku 65-70 Gy. V 10 letech bylo v kombinovaném rameni dosaženo lepší biochemické kontroly, přežití bez nemoci i nižšího výskytu metastáz. Vliv na celkové přežití nebyl potvrzen [90].

Studie RTOG 94-08 randomizovala 1979 pacientů (T1b-T2b, PSA <20) mezi samotnou radioterapii do dávky 66,6 Gy a do kombinovaného ramene s hormonoterapií po dobu 4 měsíců (2 měsíce před ozářením + po celou dobu radioterapie). Předběžné výsledky prezentované na ASTRO 2009 prokázaly nejen menší míru pozitivních rebiopsií, lepší biochemickou kontrolu a přežití bez nemoci, ale i lepší celkové přežití. Benefit byl doložen u všech rizikových skupin.

Postavení adjuvantní hormonoterapie byla zkoumána ve 2 projektech - Casodex Early Prostate Cancer Program (EPC) a RTOG 85-31.

Ve studii RTOG 85-31 bylo 977 pacientů s vysokým rizikem (T3 či pozitivní LU) randomizováno mezi samotnou radioterapii do dávky 65-70 Gy či do ramene s adjuvantním podáním goserelinu do progresu. Při mediánu sledování 7,6 let (11 let u žijících pacientů) dosáhlo kombinované rameno signifikantně lepších výsledků v lokální kontrole, výskytu vzdálených metastáz i celkovém přežití [80]. Podání goserelinu přitom nezvyšovalo kardiovaskulární mortalitu [26].

Casodex Early Prostate Cancer Program (EPC) je rozsáhlá avšak poněkud nehomogenní studie randomizující 8113 pacientů bez prokázané diseminace do skeletu léčených chirurgicky, pomocí radioterapie či pouze aktivně dispenzarizovaných do ramene se současným podáváním bicalutamidu (po dobu 2 let či do progresu) či do ramene s placebem. V roce 2005 byla publikována subanalýza 1370 pacientů léčených radioterapií +/- bicalutamid. Při mediánu sledování 5,3 roku u pacientů s lokalizovaným karcinomem (1065 nemocných) nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl, u pacientů s lokálně pokročilým nádorem (305 nemocných) bylo pozorováno v kombinovaném rameni signifikantně delší přežití bez progresu [120]. Při

mediánu sledování 7,2 let byl již ve skupině s lokálně pokročilým nádorem patrný signifikantní rozdíl i v celkovém přežití [99].

Vlivem trvání ablace androgenů na výsledky léčby se zabývaly 4 rozsáhlé randomizované studie (EORTC 22961, Canada multicenter trial, Quebec L-200 a RTOG 92-02).

Ve studii EORTC 22961 bylo 970 nemocných s lokálně pokročilým nádorem prostaty (T1c-T2b pN1-N2 M0 nebo cT2c-T4 N0-N2 M0) randomizováno po radioterapii 70 Gy a 6 měsících hormonální léčby zahájené v první den ozáření mezi observací nebo LHRH analog po dobu 2,5 roku. Pacienti v rameni s prodlouženou hormonoterapií dosáhli v 5 letech signifikantně lepší OS i CSS bez vlivu na kardiovaskulární morbiditu [7].

V kanadské studii absolvovalo 378 pacientů s lokalizovaným karcinomem léčených radioterapií do dávky 66 Gy neoadjuvantní hormonální léčbu po dobu 3 resp. 8 měsíců. Při mediánu sledování 6,6 roku nebyl pozorován rozdíl v biochemické kontrole či celkovém přežití [14]. Nicméně byl pozorován signifikantní rozdíl v přežití bez biochemické progresu u pacientů s hodnotou PSA větší resp. menší než 0,1 ng/ml před zahájením radioterapie [1].

Význam pokračování adjuvantní hormonální léčby po proběhlé neoadjuvantní a konkomitantní blokádě byl hodnocen ve studii Quebec L-200. 325 nemocných (T2-T3) bylo po absolvování hormonální blokady po dobu 5 měsíců (před a v průběhu radioterapie) randomizováno mezi observací a pokračování v ablací androgenů do celkové doby 10 měsíců. Nebyl však pozorován rozdíl ve 4-leté biochemické kontrole [63].

Ve studii RTOG 92-02, která randomizovala 1554 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty po 2-měsíční neoadjuvantní a konkomitantní hormonální blokádě s radioterapií (65-70 Gy) do ramene s podáním goserelinu po dobu 2 let či do ramene s observací. Pacienti v rameni s dvouletým podáním LHRH analogu dosáhli

lepší lokální kontroly i přežití bez nemoci v 10 letech. Podskupina pacientů s vyšším GS (8-10) dosáhla rovněž lepšího celkového přežití [48].

III. Východiska a cíle

Teoretická východiska

Zevní radioterapie je kurativní léčebnou metodou u lokalizovaného karcinomu prostaty, která dosahuje výsledků srovnatelných s radikální prostatektomií a intersticiální brachyterapií. Předpokladem optimální účinnosti radioterapie je aplikace dostatečně vysoké dávky záření [57, 59, 85]. V randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu, ve studii M.D.Anderson i redukce počtu pacientů s výskytem distančních metastáz [56]. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování prokázala nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a přežitím [141].

Trojrozměrná konformní radioterapie představuje sofistikovanou techniku, při níž jsou hranice cílového objemu přizpůsobeny trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Ve srovnání s konvenční technikou nabízí 3D-CRT možnost lepšího šetření zdravých tkání a vytváří tak prostor pro eskalaci dávky záření. Retrospektivní studie prokázaly velmi dobrou toleranci konformní radioterapie při standardních dávkách záření [31]. Řada pracovišť referovala o svých zkušenostech s eskalací dávky, kdy na velkých souborech pacientů byla demonstrována přijatelná chronická toxicita při dávkách v rozmezí 75-80 Gy [133, 141]. Nicméně eskalace dávky pomocí 3D-CRT techniky na dávky 74-79,2 Gy byla ve všech randomizovaných studiích spojena kromě lepších výsledků i se signifikantním zvýšením chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně. Genitourinární toxicita byla přes navýšení dávky identická [3, 19, 83, 143].

Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování

svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem [12, 71, 95]. Při srovnání s 3D-CRT umožňuje IMRT umožnit dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky zejména u cílových objemů konkávního tvaru. Tyto teoretické předpoklady byly potvrzeny i v klinické praxi, kdy při radioterapii prostaty dávkou 81 Gy byla dokumentována pravděpodobnost rozvoje chronické rektální toxicity 2. stupně dva roky po léčbě významně nižší při IMRT ve srovnání s 3D-CRT (2% versus 10%, $p < 0,001$) [135]. Technika simultánního integrovaného boostu přináší nové možnosti cílené eskalace dávky s výraznějším šetřením rizikových orgánů [Graf 1{str. 83}, 2{str. 84}].

Hypotéza

Použití techniky simultánního integrovaného boostu pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou umožní u pacientů se středním a vysokým rizikem (bez prokázané infiltrace semenných váčků) suprakonvenčně eskalovat dávku na prostatu do 82 Gy bez zvýšení chronické gastrointestinální toxicity.

Cíle studie

- shromáždit klinická a dozimetrická data pacientů, kteří byli léčeni konvenční IMRT technikou pro lokalizovaný karcinom prostaty dávkou 78 Gy v 39 frakcích a technikou 3D-CRT dávkou 74 Gy v 37 frakcích
- zahájit u pacientů s karcinomem prostaty se středním a vysokým rizikem (bez prokázané infiltrace SV) radioterapii technikou simultánního integrovaného boostu suprakonvenční dávkou 82 Gy v 41 na oblast prostaty a 73,8 Gy v 41 frakcích na oblast semenných váčků pomocí IMRT
- monitorovat akutní toxicitu provázející techniku SIB/IMRT
- vyhodnotit incidenci a trvání akutní gastrointestinální a genitourinární toxicity při léčbě SIB/IMRT a srovnat ji s výsledky léčby konvenční IMRT a 3D-CRT
- monitorovat chronickou toxicitu provázející techniku SIB/IMRT
- vyhodnotit incidenci chronické gastrointestinální a genitourinární toxicity při léčbě SIB/IMRT a srovnat ji s výsledky léčby konvenční IMRT a 3D-CRT
- vyhodnotit předběžné výsledky biochemické kontroly
- na základě získaných údajů vyvodit závěry významné pro klinickou praxi

IV. Materiál a metody

Soubor pacientů

Od prosince 1997 do června 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové radikálně ozářeno pro verifikovaný lokalizovaný karcinom prostaty 682 pacientů. Technika 3D-CRT byla použita u 458/682 pacientů (67%), technika IMRT u 224/682 pacientů (33%). Jelikož byla v průběhu 10 let dávka postupně povolna eskalována v souladu s vycházejícími studiemi deklarujícími dávkovou závislost karcinomu prostaty, vybrali jsme k retrospektivní komparaci skupinu 94 pacientů léčených 3D-CRT dávkou 74 Gy v 37 frakcích (3D-CRT 74) a 138 pacientů léčených IMRT dávkou 78 Gy v 39 frakcích (IMRT 78). Tito pacienti byli porovnání s výsledky léčby 52 pacientů léčenými technikou simultánního integrovaného boostu dávkou 82 Gy na oblast prostaty a 73,8 Gy na oblast semenných váčků (IMRT/SIB 82). Všichni pacienti absolvovali před zahájením léčby fyzikální vyšetření včetně palpce prostaty (DRE), odběr PSA, histologické vyšetření včetně GS, CT malé pánve, techneciový scan skeletu (99-mTc) a transrektální ultrazvukové vyšetření (TRUS). Na základě těchto vyšetření byli dle National Comprehensive Cancer Network guidelines pacienti rozděleni podle míry rizika relapsu do 3 skupin. Jako nízké riziko byli klasifikováni pacienti s klinickým stadiem T1-2a s Gleason skóre ≤ 6 a hodnotou PSA do 10 ng/ml. Nemocní ve stadiu T2b - T2c, či s GS 7, případně hodnotou PSA mezi 10-20 ng/ml byli hodnoceni jako střední riziko. Pokud měli pacienti klinický rozsah choroby cT3a a výše, hodnotu GS 8 či vyšší, případně PSA přesahující 20 ng/ml, byli klasifikováni jako vysoké riziko. Hormonální léčba byla prováděna u pacientů s vysokým rizikem. Nemocným léčeným v éře IMRT

byla forma individualizována dle hodnoty GS. Pacienti ve vysokém riziku s nízkým GS byli léčeni formou neoadjuvantní hormonální blokády (LHRH analog + antiandrogen 4-6 měsíců před a v průběhu ozáření), pacienti s vysokým GS (8-10) byli léčeni dlouhodobou ablací androgenů (bilaterální orchiektomie či LHRH analog po dobu 2-3 let) [Tab 1{str.70}]. Pacienti ve vysokém riziku byli prezentováni urologům k provedení pánevní lymfadenektomie (PLA).

Technika radioterapie

Všichni pacienti byli léčeni v supinační poloze, horní končetiny zkřížené na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí vakuové podložky (Vac-Lock, MED-TEC) od poloviny stehen po chodidla či podložky pod kolena. Před zahájením léčby byli poučeni o potřebě komfortně naplněného močového měchýře před provedením plánovacího CT i před jednotlivými frakcemi ozáření.

3D-CRT U všech pacientů jsme použili 3D plánovací systém Cadplan 2.7.9.(Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny v 5 mm rozestupech. Skenovaná oblast začínala přibližně 2 cm pod hrboly sedacími kaudálně a končila na přechodu L5/S1. Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval celou prostatu a baze semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu a celé semenné váčky. Plánovací cílový objem (PTV) jsme definovali jako CTV s lemem 10mm. Konturu PTV jsme vytvořili automatickou objemovou expanzí kolem CTV. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV [Obr 1{str.77},2{str.78}]. Použili jsme techniku čtyř stejně vážených polí s klíny (30, 90, 270, 330). Svazek

záření byl tvarován pomocí vícelistového kolimátoru (multileaf collimator, MLC). Mezi vnějšími okraji lamel kolimátoru a konturou PTV jsme ponechali kvůli polostínu lem 10 mm. Dávku záření jsme specifikovali do ICRU bodu (izocentra) a normalizovali na 100%. Předepsaná dávka byla 74 Gy v 37 frakcích, 2 Gy na frakci, 5 dnů v týdnu. V optimálním případě 95% izodoza pokrývala celé PTV při kolísání dávky v rozmezí 95-107%. Tohoto optima však nebylo možno vždy dosáhnout, proto jsme za vyhovující považovali plán s pokrytím PTV 93% izodozou. Předepsanou dávku záření mohlo obdržet maximálně 35% objemu rekta a 45% objemu močového měchýře. Pro verifikaci nastavení jsme používali elektronické portálové zobrazení (PortalVision 3.8. Varian). Nastavení pacienta bylo korigováno v případě, že odchylka od kterékoli osy přesáhla 6 mm. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech.

IMRT 78 Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů po 3 mm. CTV zahrnoval celou prostatu a baze semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu a celé semenné váčky. PTV jsme definovali jako CTV s lemem 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použili jsme 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260, 315). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, 5 dnů v týdnu. Dávka byla specifikována do ICRU bodu (izocentra). Při vlastním plánování resp. schvalování plánu jsme dodržovali řadu nepodkročitelných kritérií. Pokrytí PTV jsme považovali za dostačující při aplikaci minimálně 95% dávky do 95% objemu. Jako maximum bylo tolerováno v plánovacím cílovém objemu 107% předepsané dávky. Dávka 70 Gy mohlo obdržet maximálně 35% objemu močového měchýře. Obdobně 70 Gy bylo tolerováno maximálně na 25% objemu rekta. Dávka 75 Gy byla přípustná maximálně pro 15% případně 15 ccm konečníku. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm [76].

IMRT/SIB 82 Technika simultánního integrovaného boostu byla použita u 52 pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace do semenných váčků. Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů stejně jako u kohorty pacientů léčených konvenční technikou IMRT po 3 mm. U techniky simultánního integrovaného boostu byly konturovány dva objemy CTV. CTV1 zahrnoval pouze prostatu, CTV2 samotné semenné váčky. PTV1 byl definován jako CTV1 s lemem 1 cm, PTV2 byl proveden expanzí CTV2 o 1 cm. Místo průniku PTV1 a PTV2 bylo přisouzeno PTV1. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) byly konturovány stejně jako u předchozích skupin v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použili jsme 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260, 315). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci pro oblast PTV1 a 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci pro objem PTV2 [Obr 3,4]. Dodržovali jsme identická kritéria jako při konvenčním plánování IMRT techniky. (Pokrytí PTV 95% dávky/95% objemu, D70 pro močový měchýř \leq 25% objemu, D70 pro rektum \leq 25%, D75 pro rektum \leq 15% resp 15 ccm.) Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

Sledování pacientů

Všichni pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni minimálně 1x týdně a vždy rovněž současně s poslední ozařovací frakcí. První kontrola po ozáření byla za měsíc po ukončení

léčby, druhá za 3 měsíce po dokončení radioterapie a další vždy v odstupu 3 měsíců po dobu prvních 2 let. Následující 3 roky se interval prodloužil na 6 měsíců a po 5 letech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1x ročně.

Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření (včetně DRE) a odběru PSA. Techneciový scan a CT břicha a plic bylo prováděno pouze v případech elevace PSA.

Při každé kontrole byla důsledně vyšetřována tolerance léčby se zaměřením na symptomy pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity. Pro její hodnocení jsme použili Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Hlavní důvod pro výběr tohoto hodnocení toxicity byla fakt, že námi použitá škála na měření toxicity umožňuje přesnější popis a hodnocení postradiační proktitidy (obzvláště enterorhagie), hematurie a inkontinence [Tab 2{str.71}, 3{str.72}, 4{str.73}, 5{str.74}].

Statistika

Pro statistické výpočty byl použit program NCSS 2007. Riziko pozdní toxicity v čase bylo odhadováno metodou Kaplan a Meierové. Rozdíly mezi podskupinami (jednotlivé léčebné techniky - 3D-CRT, IMRT 78, IMRT/SIB 82) byly zjišťovány pomocí log-rank testu. Celková incidence pozdní toxicity v podskupinách (3D-CRT, IMRT 78, IMRT/SIB 82) byla porovnáována Cox-Mantel testem.

V. Výsledky

Podrobná analýza struktury pacientů týkající se věku, TNM stádia, hodnoty Gleasonova skóre, vstupní hodnoty PSA, příslušnosti k rizikové skupině, hormonální léčby, trvání radioterapie, anamnézy urologické intervence, objemu prostaty i velikosti leze na TRUS je popsána v příložené tabulce [Tab1 {str.70}]. Z pohledu vlivu na chronickou toxicitu je nejpodstatnější fakt, že se objem prostaty ve všech 3 ramenech signifikantně nelišil.

Medián sledování u pacientů léčených 3D-CRT byl 68 měsíců (12 – 123,6), ve skupině IMRT s dávkou 78 Gy 37 měsíců (6 - 66) a u pacientů léčených pomocí simultánního integrovaného boostu 36 měsíců (20 - 46). Všichni žijící pacienti měli minimální čas sledování 24 měsíců.

Akutní toxicita

Akutní genitourinární toxicita čtvrtého stupně byla zaznamenána u 4,3% pacientů v rameni IMRT 78 a u 3,8% pacientů v rameni IMRT/SIB 82. Všechny případy byly způsobeny uretrální obstrukcí s nutností zavedení močového katetru. U všech pacientů byla toxicita 4. stupně přechodná – po ukončení radioterapie byl katetr odstraněn bez nutnosti opětovného zacévkování. Akutní toxicita třetího stupně byla přítomna u 17% pacientů léčených 3D-CRT, 8,7% pacientů léčených IMRT a 3,8% pacientů se simultánním integrovaným boostem. Akutní toxicita druhého stupně byla zaznamenána u 9,3% (3D-CRT), 20% (IMRT 78) a 23,1% (IMRT/SIB 82), toxicita prvního stupně u 20,2% (3D-CRT), 35,5% (IMRT 78) a 32,8% (IMRT/SIB 82).

Symptomy akutní toxicity obvykle v průběhu času spontánně odezněly. Jejich přítomnost po dobu více než 4 týdnů byla přítomna u 26,6% (3D CRT), 36,2% (IMRT 78) a 34,6% pacientů v rameni IMRT/SIB 82. Perzistence symptomů více než 12 týdnů byla zaznamenána pouze u 8,5% (3D-CRT), 14,5% (IMRT 78) a 11,5% (IMRT/SIB 82) pacientů.

Akutní gastrointestinální toxicitu třetího ani čtvrtého stupně jsme nepozorovali. Akutní toxicita druhého stupně byla zaznamenána u 35,1% (3D-CRT), 16% (IMRT 78) a 7,7% (IMRT/SIB 82), toxicita prvního stupně u 38,3% (3D-CRT), 39,1% (IMRT 78) a 36,5% (IMRT/SIB 82). Symptomy akutní gastrointestinální toxicity přetrvávaly více než 4 týdny pouze u 29,8% (3D-CRT), 26,8% (IMRT 78) a u 17,3% pacientů v rameni IMRT/SIB 82. [Obr 3{str.79}, 4{str.80}].

Pozdní toxicita

Tolerance léčby byla dobrá, nezaznamenali jsme žádný případ pozdní toxicity čtvrtého stupně. Riziko pozdní genitourinární toxicity druhého a vyššího stupně ve 3 letech bylo zaznamenáno v 14% (3D-CRT), 13% (IMRT 78) a 17% (IMRT/SIB 82), bez statisticky významného rozdílu (log rank $p=0,40$). Riziko pozdní genitourinární toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo 9% (3D-CRT), 7% (IMRT 78) a 6% (IMRT/SIB 82), rovněž bez statistického rozdílu (log rank $p=0,32$). Medián doby výskytu chronické genitourinární toxicity třetího stupně byl 2,9 let (3D-CRT), 1rok (IMRT 78) a 0,8 roku (IMRT/SIB 82) [Graf 11{str.93}, 12{str.94}, 13{str.95}]. GU toxicita třetího stupně byla způsobena ekvivalentně strikturou uretry vyžadující dilataci a inkontinencí s nutností trvalého používání vložek [Graf 22{str.104}, 23{str.105}, 24{str.106}, 25{str.107}]. Medián doby výskytu striktury uretry byl 0,9 roku, medián doby výskytu inkontinence byl 3,1 roku.

Výskyt symptomů toxicity 3.stupně nebyl trvalý, pouze u 50% pacientů byly přítomny symptomy genitourinární toxicity i u poslední vizity [Graf 6{str.88}, 8{str.90}, 10{str.92}].

Riziko pozdní gastrointestinální toxicity druhého a vyššího stupně ve 3 letech bylo zaznamenáno v 32% (3D-CRT), 19% (IMRT 78) a 26% (IMRT/SIB 82), bez statisticky signifikantního rozdílu (log rank $p=0,15$). Riziko pozdní GI toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo 14% (3D-CRT), 5% (IMRT 78) a 2% (IMRT/SIB 82) [Graf 14{str.96}, 15{str.97}, 16{str.98}]. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (log rank $p=0,02$). Pacienti léčení IMRT měli statisticky nižší výskyt pozdní GI toxicity třetího stupně při srovnání s pacienty léčenými 3D-CRT (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel $p=0,03$; 3D-CRT vs IMRT/SIB 82 Cox-Mantel $p=0,05$) [Tab 6{str.75}]. Přes eskalaci dávky nebyl zaznamenán statistický rozdíl v toxicitě mezi rameny léčenými IMRT (Cox-Mantel $p=0,43$). Pozdní gastrointestinální toxicita třetího stupně byla způsobena u všech pacientů chronickým rektálním krvácením vyžadujícím mnohočetné koagulace [Graf 18{str.100}, 19{str.101}, 20{str.102}, 21{str.103}]. Medián doby výskytu GI toxicity grade 3 bylo 20,2 měsíců. Rovněž pozdní gastrointestinální toxicita 3.stupně nebyla trvalá, pouze u 25% pacientů po prodělané argonové plazmakoagulaci bylo přítomno krvácení alespoň 1x týdně při poslední vizitě [Graf 5{str.87}, 7{str.89}, 9{str.91}].

Biochemická kontrola

Přežití bez biochemického relapsu ve 3 letech bylo 63,19% u pacientů léčených 3D konformní radioterapií, 83,36% u nemocných léčených radioterapií s modulovanou intezitou a 92,31% u ramene se simultánním integrovaným boostem [Graf 17{str.99}]. Přes relativně krátkou dobu sledování byl rozdíl mezi konformní technikou a IMRT statisticky signifikantní (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel $p=0,0001$; 3D-CRT vs

IMRT/SIB 82 Cox-Mantel $p=0,0009$). Nebyl zaznamenán statistický rozdíl v toxicitě mezi rameny léčenými IMRT přes patrný trend směřující k lepší kontrole u pacientů léčených technikou simultánního integrovaného boostu (Cox-Mantel $p=0,21$) [Tab 7{str.76}].

VI. Diskuze

Dávková závislost karcinomu prostaty byla jednoznačně prokázána v radiobiologických i klinických randomizovaných studiích [3, 18, 46, 64, 83, 143]. Dávková eskalace zlepšuje biochemickou kontrolu a redukuje výskyt distančních metastáz [46, 83]. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování prokázaly nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a přežitím [141, 142].

Všechny dosud publikované randomizované studie s eskalovanou dávkou byly prováděny pomocí 3D-CRT techniky. Bohužel signifikantně zlepšené výsledky díky aplikované vyšší dávce s sebou současně nesou rovněž signifikantní zvýšení pozdní toxicity, zejména gastrointestinální. V prospektivní randomizované studii z M.D. Anderson Cancer Center se při zvýšení dávky ze 70 Gy na 78 Gy zvýšila pozdní gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně z 12% v rameni s nižší dávkou na 26% v rameni s eskalovanou dávkou [83]. Zvýšení toxicity bylo dokumentováno rovněž v eskalovaných ramenech randomizovaných studií CKVO 96-10 a MRC RT01 [3, 19].

Zavedení radioterapie s modulovanou intenzitou do klinické praxe v léčbě karcinomu prostaty s sebou přineslo nejen nižší toxicitu léčby a předběžné velice slibné výsledky v podobě excelentní biochemické kontroly při použití suprakonvenčních dávek, ale i možnost aplikace simultánního integrovaného boostu, který se již etabloval u celé řady diagnóz [10, 23, 28, 34, 45, 52, 60, 73, 77, 98, 106, 122, 126, 131].

Cílem této práce bylo prokázat, že použití radioterapie a modulovanou intenzitou využívající SIB umožní eskalovat dávku bez zvýšení morbiditu. Přestože se objevilo v literatuře několik retrospektivních prací dokumentujících výsledky léčby pomocí simultánního integrovaného boostu při radioterapii prostaty, dosud nebyla publikována žádná prospektivní randomizovaná studie srovnávající techniku konformní radioterapie a IMRT [2, 22, 41, 141].

Zaznamenaní hodná je jistě též skutečnost, že všechna retrospektivní data zabývající se využitím SIB při radioterapii samotné prostaty byla publikována až po zahájení této studie. Přímé prospektivní srovnání akutní a chronické toxicity při léčbě 3D-CRT, IMRT a IMRT/SIB stejně jako eskalace dávky na samotnou prostatu se šetřením semenných váčků dokonce nebylo dosud publikováno jinými autory.

V této práci byla hodnocena toxicita léčby 3 technik, kterými byly aplikovány 3 různé dávky záření. Způsob konturace byl u všech technik identický (včetně rozsahu konturace rekta či velikosti bezpečnostního lemu pro PTV). Skupina pacientů léčených 3D-CRT byla léčena dávkou 74 Gy a 2 Gy v 37 frakcích na oblast prostaty a baze semenných váčků (v případě potvrzené infiltrace semenných váčků byly do CTV zahrnuty kompletně). Technikou IMRT bylo aplikováno na identický cílový objem jako u konformní techniky 78 Gy a 2 Gy v 39 frakcích. U pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace semenných váčků léčených technikou simultánního integrovaného boostu byla aplikována na oblast prostaty dávka 82 Gy a 2 Gy v 41 frakcích a na oblast semenných váčků 73,8 Gy a 1,8 Gy v 41 frakcích. Vzhledem k nízké senzitivě a specifitě používaných zobrazovacích metod při detekci vlastní intraprostatické leze v době zahájení léčebného protokolu byla za oblast eskalace dávky zvolena celá prostata. Vzhledem k technologickému pokroku v moderních

zobrazovacích metodách jako je například MRI spektroskopie či PET využívající radionuklidem značený cholin bude možno v budoucnu jistě využít tuto techniku k cílené eskalaci dávky na vlastní intraprostatickou lezi.

Tato práce prokázala, že při použití techniky simultánního integrovaného boostu je možno eskalovat dávku do 82 Gy bez zvýšení toxicity. Při srovnání s pacienty léčenými trojrozměrnou konformní radioterapií dávkou 74 Gy dokonce došlo přes zvýšení dávky o 11% k signifikantnímu poklesu chronické gastrointestinální toxicity třetího stupně. Riziko pozdní GI toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo u pacientů léčených 3D-CRT 14% a u nemocných léčených pomocí simultánního integrovaného boostu 2%. U konvenční techniky IMRT (IMRT 78) to bylo 5%. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel $p=0,03$; 3D-CRT vs IMRT/SIB 82 Cox-Mantel $p=0,05$).

U pacientů léčených pomocí trojrozměrné konformní radioterapie i radioterapie s modulovanou intenzitou byla dokumentována chronická gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně ve větší míře než u většiny publikovaných studií. Nejvíce s našimi výsledky kontrastují data z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kde při ozáření prostaty dávkou 81 Gy pozorovali krvácení z rektu pouze u 1,7% pacientů [134]. Tato skutečnost může být způsobena prospektivním hodnocením toxicity na našem pracovišti, aktivní cílenou anamnézou při relativně častých vizitách, použitím RTOG/FC-LENT skorovacího systému pro hodnocení chronické gastrointestinální toxicity, větším bezpečnostním lemem pro PTV na našem pracovišti a přísnějšími kritérii pro akceptaci našich plánů.

Při detailní analýze plánování je patrné, že většina světových pracovišť užívá při konturaci PTV menší bezpečnostní lem směrem k rektu, než naše pracoviště. Výše zmíněné pracoviště Memorial Sloan-Kettering Cancer Center používá lem dorzálně 5-7 mm. Rovněž kritéria pro pokrytí cílového objemu se liší, v MSKCC akceptují $V_{95} \geq 90$ (95% objemu pokryto alespoň 90% dávky), zatímco naše kritérium bylo poněkud přísnější - $V_{95} \geq 95$ (95% objemu pokryto alespoň 95% dávky) [9]. Důvod pro přísnější

kriteria a relativně větší lem směrem k rektu tkví ve skutečnosti, že významná nádorů prostaty je uložena právě v periferní zóně prostaty. Adekvátní pokrytí právě této oblasti by tedy logicky mělo být neobyčejně důležité. To platí obzvláště v případě, kdy probíhá nastavování pacientů do ozařovací polohy bez následné verifikace pomocí techniky IGRT. Tato strategie byla recentně potvrzena daty publikovanými Kupelianem, který v analýze 2252 nastavení prokázal chyby více než 5 mm u 24-73% frakcí dle použité strategie pro uložení do ozařovací polohy [58].

Objektivní hodnocení chronické toxicity obzvláště vzhledem k ovlivnění kvality života je velice obtížné. Mezi jednotlivými užívanými škálami pro hodnocení toxicity existují významné rozdíly [97]. Dle našeho názoru i dle literatury dochází k dominantnímu ovlivnění kvality života zejména při těžkém postradiačním krvácení, které vyžaduje opakované koagulace [109, 124]. Proto jsme si pro hodnocení pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity vybrali Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Tato škála umožňuje velice detailně hodnotit a kvantifikovat stupeň postradiační proktitidy (obzvláště enterorhagie), hematurie a inkontinence. Zatímco pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně je dle RTOG pouze krvácení vyžadující chirurgickou intervenci, dle LENT krvácení vyžadující transfuze či hyperbarickou terapii, dle RTOG/FC-LENT je jako třetí stupeň hodnoceno již krvácení vyžadující více než 2 aplikace koagulace [47, 97]. Použití této škály samozřejmě následně vede ke zvýšení toxicity 3. stupně – více než 8x při srovnání se škálou RTOG a asi 3x při komparaci s LENT [47]. S ohledem na zvolenou škálu jsem přesvědčen, že pozorovaná míra toxicity 3. a 4. stupně je velice uspokojivá.

Významným faktorem ovlivňujícím míru chronické toxicity je rovněž čas. Naprostá většina symptomů pozdní postradiační gastrointestinální toxicity je pozorována v prvních 3 letech po ukončení radioterapie. Data z Fox Chase Cancer Centre potvrzují, že medián doby do výskytu rektální toxicity je 18 měsíců [116]. Minimální doba sledování u všech žijících pacientů byla v našem souboru alespoň 24 měsíců,

medián doby sledování u pacientů léčených konvenční technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT 78) byl 37 měsíců a medián doby sledování u pacientů léčených technikou simultánního integrovaného boostu (IMRT/SIB 82) byl 36 měsíců. Jsem pevně přesvědčen, že doba sledování je dostatečná k tomu, abych mohl relevantně tvrdit, že sledovaná chronická gastrointestinální toxicita je validní a objektivní. S postupem času již nepředpokládám signifikantní změny hodnot GI toxicity ani změnu v potvrzeném rozdílu mezi 3D-CRT a IMRT technikou. V případě hodnot pozdní genitourinární toxicity očekávám postupný pozvolný růst hodnot bez vlivu na potvrzenou ekvivalenci toxicity přes eskalaci dávky. Tento postupný nárůst je potvrzen mnoha studii s dlouhou dobou sledování [68, 133]. Přestože medián doby sledování není dostatečný k definitivnímu stanovení míry GU toxicity, předběžné výsledky jsou velice slibné.

Rovněž předběžné výsledky přežití bez biochemického relapsu ve 3 letech přes relativně krátkou dobu sledování a omezený počet pacientů jsou velice nadějně. Naše data zcela odpovídají údajům v literatuře a potvrzují tak benefit dávkové eskalace. Definitivní závěry však budeme moci udělat až po delší době sledování.

VII. Perspektivy

Biologický cílový objem

V posledním desetiletí došlo k významnému pokroku v oblasti biologických zobrazovacích metod. Zatímco použití MR pro konturaci cílových objemů (zejména pro přesnou lokalizaci apexu prostaty, méně často pro lokalizaci intraprostatické leze) je v současnosti běžnou záležitostí, MR spektroskopie se do procesu plánování radioterapie zapojuje zatím vzhledem k její dostupnosti jen pozvolna. Protonová MRI spektroskopie (^1H -MR) poskytuje informace o rozložení některých biomolekul (voda, lipidy, cholin, citrát, laktát, kreatin). U karcinomu prostaty je zvýšená hladina cholinu známkou aktivity tumoru. Pomocí ^1H -MR lze detekovat v prostatě oblasti s vysokým poměrem cholin/citrát, které odpovídají nádorovým masám [Obr 5{str.81}, 6{str.82}]. Využití MR a MR spektroskopie prezentovali v roce 2008 Fonteyne a kol. [33].

Pozitronová emisní tomografie (PET) je další velmi perspektivní metodou zobrazování v onkologii. Pomocí biogenního radionuklidu (kyslík, dusík, fluor, uhlík) jsou označeny látky tělu vlastní (voda, čpavek, glukóza), které následně umožňují detekovat a zobrazit metabolické a biochemické děje v organismu. Nádorové buňky vykazují oproti normálním tkáním zvýšený metabolismus glukózy. PET s fluorodeoxyglukózou značenou ^{18}F zobrazí oblasti aktivního nádoru a odliší je od oblastí s nekrotickými nádorovými buňkami a vazivovou přestavbou. Pozitronová emisní tomografie je schopná detekovat rovněž hypoxické buňky (misonidazol značený fluorem). PET dokáže zobrazit také repopulaci v nádoru (jododeoxyuridin značený ^{124}I).

V diagnostice a léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je bohužel vzhledem k charakteru nádoru význam FDG-PET omezený. Potencionální doubling time (T_{pot})

nádoru prostaty je 28 dnů, zatímco T_{pot} nádorů hlavy a krku 4,5 dnů, kolorektálního karcinomu 4 dny a karcinomu prsu 10,4 dne [6]. Díky nízké metabolické aktivitě má PET využívající fluorodeoxyglukózu nízkou specifitu a senzitivitu neumožňující bezpečně lokalizovat primární tumor v prostatě. Nadějně se zdají výsledky využívající k lokalizaci tumoru (analogicky s MR spektroskopii) uhlíkem či fluorem značený cholin [72]. Recentně byla publikována práce využívající cholin značený fluorem pro lokalizaci primárního tumoru a následnou eskalaci do dávky 83,25 Gy [81].

Koncepce cílového objemu, jak je definována v doporučení ICRU č. 50 a č. 62 (GTV, CTV, IM, SM, ITV, PTV), může být v blízké budoucnosti obohacena o biologický cílový objem (BTV). Výše popsané metody umožní v rámci GTV zobrazit biologicky aktivní oblasti, které lze pomocí IMRT cíleně ozářit vyšší dávkou. Zatímco koncepce 3D-CRT a IMRT je čistě fyzikální, po inkorporaci biologického zobrazení můžeme hovořit o nové metodě – multidimenzionální konformní radioterapii. Metoda simultánního integrovaného boostu je ideální technikou pro cílenou eskalaci dávky umožňující při ozáření zbytku prostaty s ohledem na možný mikroskopický multifokální výskyt nádoru dávkou 70-76 Gy současně redukovat dávku na rizikové orgány (rektum) [100].

Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Konvenční metoda verifikace nastavení využívá tzv. elektronický portálový zobrazovací systém (EPID), což je plošný detektor megavoltových (MV) fotonů tvořený maticí detektorů (ionizační komory, amorfní křemík) umístěný pod pacientem naproti zdroji terapeutických MV fotonů. Provedený MV snímek v předozadní a

laterální projekci se následně porovná s tzv. digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR), což je numericky vypočtený snímek ze série CT snímků (3D modelu pacienta) odpovídající dané projekci. Tímto způsobem lze však pouze korigovat nastavení dle kostěných struktur či dle kovových markerů implantovaných přímo do nádoru.

Moderní radiační přístroje mají zařazeny kV rentgenku a flat-panel detektor (kV plošný detektor) v úhlu 90° resp. 270° vůči hlavici urychlovače na jeho rameni. Postup radiografické verifikace nastavení je podobný jako v případě MV zobrazování pomocí EPID, je však výrazný rozdíl je v kvalitě resp. kontrastu verifikačního snímku.

Další možností využití kV soustavy je provedení tzv. verifikačního cone beam CT (CBCT), což je provedení rotace o 360° a pořízení sérií projekcí kuželovým (cone) svazkem. Rekonstrukčním algoritmem se podobně jako u klasického CT získá trojrozměrný obraz ozařované oblasti. Tato metoda pak umožňuje plně třídimenzionální srovnání verifikačních CT snímků s CT sérií pořízenou plánovacím CT.

V případě radioterapie karcinomu prostaty je možno provést obrazem řízenou radioterapii dvěma základními způsoby. Prvním je zavedení třech markerů do prostaty, které jsou následně velice jednoduše kontrolovány pomocí kV zobrazení při každé frakci. Druhou možností je verifikace pomocí cone beam CT, buď při každé frakci ozáření či pomocí adaptivní radioterapie po sérii několika ozáření (5-10), kdy se plán koriguje dle zjištěné chyby při nastavení. Nevýhodou CBCT je časová zátěž pro personál a mírná radiační zátěž pro pacienta, výhodou je přesné nastavení pacienta dle polohy prostaty a současně možné hodnocení zatížení rizikových orgánů. Tato skutečnost je významná obzvláště ve chvíli, kdy provádíme ultrakonvenční eskalaci dávky na zvolenou intraprostatickou lezi (BTV). Při použití těchto dávek je nesmírně důležité nejen zářit cíleně cílový objem ale rovněž eliminovat toxicitu rizikových orgánů například při distenzi rekta.

Obrazem řízená radioterapie současně umožňuje díky přesnému nastavení pacientů redukovat bezpečnostní lem pro PTV. Po eliminaci chyby při nastavení je hlavním

úkolem bezpečnostního lemu obsáhnout pohyby prostaty v průběhu ozáření. Tento pohyb v naprosté většině případů nepřekročí 5 mm [61].

Díky těmto přednostem se obrazem řízená radioterapie (IGRT) rychle začleňuje do léčebné praxe [8, 13, 54, 55, 67, 74, 89, 93, 101, 105, 107, 108, 118, 128].

VIII. Závěr

V této práci byly srovnávány tři rozdílné moderní techniky radioterapie a jejich vliv na morbiditu pacientů. Skupina 3D-CRT 74 byla léčena dávkou 74 Gy a 2 Gy v 37 frakcích na oblast prostaty a baze semenných váčků. Kohorta IMRT 78 byla pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou ozářena na identickou oblast dávkou 78 Gy a 2 Gy v 39 frakcích. U pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace semenných váčků léčených technikou simultánního integrovaného boostu byla aplikována na oblast prostaty dávka 82 Gy a 2 Gy v 41 frakcích a na oblast semenných váčků 73,8 Gy a 1,8 Gy v 41 frakcích. Shromážděná klinická i dozimetrická data srovnávající tři léčebné techniky potvrdila, že při použití moderních léčebných technik je možno přes eskalaci dávky dosáhnout identické akutní a chronické genitourinární toxicity. Při použití metody simultánního integrovaného boostu je dokonce možno přes eskalaci dávky do 82 Gy (o 11%) dosáhnout signifikantně nižší chronické gastrointestinální toxicity těžšího stupně než při použití konformní radioterapie s dávkou 74 Gy.

Tato práce prokázala, že technika SIB je výhodná metoda umožňující bezpečně eskalovat dávku záření do 82 Gy. Dle mého soudu je tedy možné ji zavést do klinické praxe. Při začlenění moderních zobrazovacích metod ke znázornění topografie tumoru v prostatě ji bude možno využít k cílenější aplikaci ultrakonvenčních dávek přímo do vlastního nádoru.

Seznam zkratek

3D-CRT	three-dimensional conformal radiotherapy (trojrozměrná konformní radioterapie)
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BED	biologically effective dose (biologický ekvivalent dávky)
BEV	beam's eye view (zobrazení z pohledu svazku záření)
BTV	biological target volume (biologický cílový objem)
CBCT	cone beam CT (provedení rotace o 360° a pořízení sérií projekcí kuželovým (cone) svazkem)
CT	počítačová tomografie
CTV	clinical target volume (klinický cílový objem)
DHT	dihydrotestosteron
DRE	digital rectal examination (vyšetření per rektum)
DRR	digitally reconstructed radiograph (digitálně rekonstruovaný rentgenogram)
EBRT	external beam radiotherapy (teleterapie)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPID	electronic portal imaging device (systém elektronického zobrazení polí)
GI	gastrointestinální
GS	Gleasonovo skóre
GTV	gross tumor volume (objem nádoru)
GU	genitourinární

HDR BRT	High Dose Rate brachyterapie (brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image guided radiation therapy (obrazem řízená radioterapie)
IM	internal margin (vnitřní lem)
IMRT	intensity-modulated radiation therapy (radioterapie s modulací intenzity svazku)
ITV	internal target volume (vnitřní cílový objem)
LE	life expectancy (předpokládaná délka přežití)
LU	lymfatická uzlina
MLC	multileaf collimator (vícelistový kolimátor)
MR	magnetická rezonance
MRS	MR spektroskopie
MSF	multiple-static-field (technika mnoha statických polí)
NNT	number needed to treat (počet vyléčených nutný k prevenci určité události – nejčastěji úmrtí na nádor)
PLA	diagnostická pánevní lymfadenektomie
PET	pozitronová emisní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	planning target volume (plánovací cílový objem)
RP	radikální prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTOG/FC-LENT	Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria
SIB	simultánní integrovaný boost
SM	set-up margin (lem pro nastavení)

T_{pot}	potencionální doubling time
TRUS	transrektální ultrasonografie
TURP	transuretrální resekce prostaty
TVPE	retropubická transvezikální prostatektomie pro benigní hyperplázii prostaty

Literatura

1. 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Jan 1;76(1):23-30.
2. 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 Mar 1;73(3):685-91.
3. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, et al. Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 980-8
4. American Urological Association. AUA commentary: prostate specific antigen best practice policy. *Oncology* 2000;14:267.
5. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec;15(6):1307-16.
6. Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition, Edited by Joiner M. and van der Kogel A. Hodder Arnold, London 2009.
7. 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(24):2516-27.
8. Broggi S, Cozzarini C, Fiorino C, et al. Modeling set-up error by daily MVCT for prostate adjuvant treatment delivered in 20 fractions: Implications for the assessment of the optimal correction strategies. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):246-52.

9. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):48-57.
10. 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 Jun 1;71(2):330-7.
11. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;15:1283-1290.
12. Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, et al. IMRT to Escalate the Dose to the Prostate while Treating the Pelvic Nodes. *Strahlenther Onkol* 2005;181:431-41.
13. Cormack RA, Sridhar S, Suh WW, et al. Biological in situ dose painting for image-guided radiation therapy using drug-loaded implantable devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1;76(2):615-23.
14. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):327-33.
15. 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(3):289-95.
16. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2979-83.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically

localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95 (2): 281-6.

18. 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: 488-98

19. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):475-87

20. De Meerleer G, Vakaet L, De Gerssem W, et al. Direct Segment Aperture and Weight Optimization for Intensity-Modulated Radiotherapy of Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180:136-43.

21. 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(11):841-50

22. Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):392-8.

23. Dirx ML, van Sörnsen De Koste JR, et al. A treatment planning study evaluating a 'simultaneous integrated boost' technique for accelerated radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004 Jul;45(1):57-65.

24. Dobler B, Mai S, Ross C, et al. Evaluation of possible prostate displacement Induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 240-6.

- 25.** Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (3): 682-689.
- 26.** Efstathiou JA, Bae K, Shipley Wu, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(1):92-9.
- 27.** Elgama A-ZA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, et al. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol* 1996;156:464-468.
- 28.** Engels B, Soete G, Tournel K, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high-risk and lymph node-positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. *Technol Cancer Res Treat.* 2009 Oct;8(5):353-59.
- 29.** Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002;64:1–12.
- 30.** Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, et al. Simultaneous integrated boost (SIB) for nasopharynx cancer with helical tomotherapy. A planning study. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(9):497-505.
- 31.** Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3DCRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1130–7.
- 32.** Fonteyne V, De Neve W, Geert V, et al. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. *Radiother Oncol* 2007;84:156–63.

- 33.** Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):799-807.
- 34.** Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004 Apr 15;10(8):1098-102.
- 35.** Gershkevitch E, Clark CH, Staffurth J, et al. Dose to bone marrow using IMRT techniques in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 172-8.
- 36.** Goitein M, Abrams M. Multi-dimensional treatment planning. I. Delineation of anatomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:777-787.
- 37.** Goitein M, Abrams M, Rowell D, Pollari H, Wiles J. Multi-dimensional treatment planning. II. Beam's eye view, back projection, and projection through CT sections. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:789-797.
- 38.** Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, et al. Moderate Risk-Adapted Dose Escalation with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Localized Prostate Cancer from 70 to 74 Gy. First Report on 5-Year Morbidity and Biochemical Control from a Prospective Austrian-German Multicenter Phase II Trial. *Strahlenther Onkol* 2009;185:94–100.
- 39.** Goldner G, Wachtner S, Wachtner-Gerstner N, et al. Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer at moderate dose (66 Gy). *Strahlenther Onkol* 2006;182:537-42.
- 40.** Grosu AL, Piert M, Weber WA, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 483-99.

- 41.** Guckenberger M, Baier K, Richter A, et al. Does intensity modulated radiation therapy (IMRT) prevent additional toxicity of treating the pelvic lymph nodes compared to treatment of the prostate only? *Radiat Oncol.* 2008 Jan 11;3:3.
- 42.** Guckenberger M, Mayer J, Wilbert J, et al. Precision of image-guided radiotherapy (IGRT) in six degrees of freedom and limitations in clinical practice. *Strahlenther Onkol* 2007;183:307-13.
- 43.** Guckenberger M, Flentje M. Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) of Localized Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183:57-62.
- 44.** Guerrero M, Li XA, Ma L, et al. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):933-9.
- 45.** Guerrero M, Li XA, Earl MA, et al. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Aug 1;59(5):1513-22.
- 46.** Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427-435.
- 47.** Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Apr 1;38(1):59-63.
- 48.** 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 elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-504.
- 49.** Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate

cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol.* 2007;84:114-20.

50. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose–volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1009–19.

51. Chodak GW, Wald V, Parmer E, et al. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 1986;135:951-954.

52. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1317-24.

53. Jackson A, Skwarchuk M, Zelefsky M, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose– volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:685–98.

54. Knight K, Touma N, Zhu L, et al. Implementation of daily image-guided radiation therapy using an in-room CT scanner for prostate cancer isocentre localization. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009 Feb;53(1):132-8.

55. Korreman S, Rasch C, McNair H, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010 Feb;94(2):129-144.

56. 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.

- 57.** Kupelian PA, Eishaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (16): 3376-85.
- 58.** Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 58-66
- 59.** 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 (4): 25-33.
- 60.** Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, et al. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1;75(1):253-9.
- 61.** Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1084-90.
- 62.** Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, 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 Nov 1;69(3):646-55.
- 63.** Laverdiere L, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171(3):1137-40.

- 64.** Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2002 Apr;63(1):11-26.
- 65.** Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;28:55-65.
- 66.** Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300(2):173-81.
- 67.** Martin JM, Bayley A, Bristow R, et al. Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. *Radiat Oncol.* 2009 Nov 3;4:50.
- 68.** Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1257-1280.
- 69.** McShan DL, Silverman A, Lanza D, Reinstein LE, Glicksman AS. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphics. *Br. J. Radiol.* 1979;52:478-481.
- 70.** Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:437-47.
- 71.** Mock U, Bogner J, Georg D, et al. Comparative Treatment Planning on Localized Prostate Carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:448-55
- 72.** Nairz O, Mery F, Deutschmann H, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2008;184:1874-7.

- 73.** Nakamatsu K, Suzuki M, Nishimura Y, et al. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(1):48-53.
- 74.** Nairz O, Merz F, Deutschmann H, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2008 Dec;184(12):663-7.
- 75.** Odrázka K, Petera J, Zouhar M, et al. Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region. *Neoplasma*. 2005;52(2):85-94.
- 76.** Odrázka K, Zouhar M, Petera J, et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med*. 2005;21(4):129-35.
- 77.** Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Feb;73(2):111-25.
- 78.** Peeters STH, Hoogeman M, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:11–9.
- 79.** Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93:168-173.
- 80.** 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(5):1285-90.

- 81.** Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):213-9.
- 82.** Pinkawa M, Purch-Lee M, Asadpour B, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. *Strahlenther Onkol* 2008;184:679-85.
- 83.** Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Result of the M.D.Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-105.
- 84.** 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 Dec 1;25(34):5366-73.
- 85.** Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71 (1): 29-33.
- 86.** Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-years outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179:20-4.
- 87.** Potter SR, Horniger W, Tinzi M, et al. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-1104.
- 88.** Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:1929-34.

- 89.** Redpath AT, Wright P, Muren LP. The contribution of on-line correction for rotational organ motion in image-guided radiotherapy of the bladder and prostate. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1367-72.
- 90.** 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(4):585-91.
- 91.** Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):1904-11.
- 92.** Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, 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 Nov 1;66(3):647-53.
- 93.** Sandhu A, Sethi R, Rice R, et al. Prostate bed localization with image-guided approach using on-board imaging: reporting acute toxicity and implications for radiation therapy planning following prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88(1):20-5.
- 94.** Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken RK, Lichter AS. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother. Oncol.* 1992;23:53-54.
- 95.** Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Does Treatment of the Pelvic Nodes with IMRT Increase Late Rectal Toxicity over Conformal Prostate-Only Radiotherapy to 76 Gy? *Strahlenther Onkol* 2006;182:543-9.

- 96.** 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;23:1192-9.
- 97.** Sefrová J, Paluska P, Odrázka K, et al. Chronic gastrointestinal toxicity after external-beam radiation therapy for prostate cancer. *Klin Onkol.* 2009;22(5):233-41.
- 98.** Seierstad T, Hole KH, Saalen E, et al. MR-guided simultaneous integrated boost in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):279-84.
- 99.** See WA, Tyrrell CJ. 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 Aug;132 Suppl 1:S7-16.
- 100.** Seppälä J, Seppänen M, Arponen E, et al. Carbon-11 acetate PET/CT based dose escalated IMRT in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):234-40.
- 101.** Showalter TN, Nawaz AO, Xiao Y, et al. A cone beam CT-Based Study for Clinical Target Definition Using Pelvic Anatomy During Postprostatectomy Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):431-6.
- 102.** Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, et al. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176:3-8.
- 103.** Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging: clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-480.
- 104.** Schultheiss TE, Hanks GE, Hunt MA, Lee WR. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32:643-650.

- 105.** Schulze D, Liang J, Yan D, et al. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol.* 2009 Mar;90(3):367-76.
- 106.** Schwartz M, Vuong T, Ballivy O, et al. Accelerated radiotherapy with simultaneous integrated boost fractionation and intensity-modulated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;136(4):549-55.
- 107.** Soete G, Verellen D, Storme G. Image guided radiotherapy for prostate cancer. *Bull Cancer.* 2008 Mar;95(3):374-80.
- 108.** Song WY, Wong E, Bauman GS, et al. Dosimetric evaluation of daily rigid and nonrigid geometric correction strategies during on-line image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer. *Med Phys.* 2007 Jan;34(1):352-65.
- 109.** Stalmeier PF, van Tol-Geerdink JJ, van Lin EN, et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3096-100.
- 110.** Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, Sterling DM. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology* 1973;107:689-691.
- 111.** Sterzing F, Scubert K, Sroka-Perez G, et al. Helical tomotherapy. Experiences of the first 150 patients in Heidelberg. *Strahlenther Onkol* 2008;184:8-14.
- 112.** Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology* 2007;69:338-42.
- 113.** Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-42.

- 114.** Studer UE, Whelan P, Albrech W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76.
- 115.** Takahashi S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol.* 1965; 242(Suppl):1-42.
- 116.** Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 77-83.
- 117.** Thomson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-534
- 118.** Thongphiew D, Wu QJ, Lee WR, et al. Comparison of online IGRT techniques for prostate IMRT treatment: adaptive vs repositioning correction. *Med Phys.* 2009 May;36(5):1651-62.
- 119.** Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP. Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation. *Urology* 1999;54:124–9.
- 120.** 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(1):4-10.
- 121.** Umegaki Y. Dose distribution in the moving field radiotherapy. *Nippon Acta Radiol.* 1960;20:2191-2209.
- 122.** Vandecasteele K, De Neve W, De Gerssem W, et al. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable

cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation. *Strahlenther Onkol*. 2009 Dec;185(12):799-807.

123. van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:479–84.

124. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN, et al. Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment? *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4581-6.

125. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, et al. Dose–volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1297–308.

126. Vosmik M, Odrázka K, Dolezel M, et al. IMRT with the use of simultaneous integrated boost in treatment of head and neck cancer: acute toxicity evaluation. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006;49(3):167-73.

127. Wachtner-Gerstner N, Wachtner S, Goldner G, et al. Biochemical response after 3-D conformal radiotherapy of localized prostate cancer to a total dose of 66 Gy. *Strahlenther Onkol* 2002;178:542–7.

128. Walter C, Boda-Heggemann J, Wertz H, et al. Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. *Radiother Oncol*. 2007 Dec;85(3):418-23.

129. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.

- 130.** 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(9660):301-8.
- 131.** Wong FC, Ng AW, Lee VH, et al. Whole-field simultaneous integrated-boost intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):138-45.
- 132.** Zapatero A, Garcia-Vicente F, Modolell I, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose–volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1343–51.
- 133.** Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460-2468.
- 134.** Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-9.
- 135.** Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2000;55:241-249.
- 136.** Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20025;53:1111-1116.
- 137.** Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.

- 138.** Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;3:229-237.
- 139.** Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with permanent brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:33.
- 140.** Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;41(3):491-500.
- 141.** Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2004; 179 (4): 1368-73.
- 142.** Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (4): 1028-33.
- 143.** 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: 1233-9

Poděkování

Děkuji panu Doc. MUDr. Karlu Odrážkovi, PhD., mému školitel, který mě zasvětil nejen do léčby karcinomu prostaty ale do celého oboru radiační onkologie a poskytl mi neocenitelné rady a připomínky k dizertační práci.

Děkuji svým kolegům a spolupracovníkům, kteří mi pomáhali při léčbě a sledování pacientů s karcinomem prostaty i při vyhodnocení výsledků.

Děkuji své rodině a přátelům, že se mnou měli trpělivost a byli mi oporou po celou dobu mé činnosti na této práci.

Tabulka 1. Charakteristika souboru

	3D CRT 74 Gy	IMRT 78 Gy	IMRT (SIB) 82 Gy
Počet pacientů	94	138	52
Věk	70 let (53 – 80)	71,4 let (52 – 84)	71,8 let (52 – 80)
Stádium			
T1	0	13 (9,4%)	3 (5,8%)
T2	0	63 (45,7%)	12 (23,1%)
T3	94 (100%)	62 (44,9%)	37 (71,1%)
GS			
2-6	21 (22,3%)	98 (71%)	32 (61,5%)
7	21 (22,3%)	28 (20,3%)	12 (23,1%)
8-10	52 (55,4%)	12 (8,7%)	8 (15,4%)
PSA	33,7 (1,7 – 150)	10,3 (1,2 – 78,9)	10,6 (2,9 – 40,9)
Riziková skupina			
Nízké riziko	0	17 (12,3%)	0
Střední riziko	0	52 (37,7%)	12 (23,1%)
Vysoké riziko	94 (100%)	69 (50%)	40 (76,9%)
Ablace androgenů (AA)			
Bez AA	5 (5,3%)	62 (45%)	11 (21,2%)
Neoadjuvantní	68 (72,3%)	66 (47,8%)	37 (71,1%)
Dlouhodobá AA	21 (22,4%)	10 (7,2%)	4 (7,7%)
TURP/TVPE	19 (20,2%)	22 (15,9%)	7 (13,5%)
Objem prostaty	26 cc (10cc – 85cc)	29 cc (10cc – 109cc)	27cc (10cc – 83cc)
Průměr tumoru na TRUS	15 mm (8 mm – 30 mm)	14 mm (6 mm – 25 mm)	14 mm (6 mm – 28 mm)
Trvání radioterapie	56 dnů (50 d – 70 d)	58 dnů (52 d – 71 d)	62 dnů (57 d – 67d)
Follow-up	68,4 měs. (12 m – 123,6 m)	37,2 měs. (6 m – 66 m)	36 měs. (20,4 m - 45,6 m)

Tabulka 2. EORTC/RTOG skorovací systém pro akutní gastrointestinální (GI) toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	Zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu; nepříjemné pocity v konečniku nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Průjem vyžadující parasympatikolytika; odchod hlenu nevyžadující vložky; bolesti v konečniku nebo v břiše vyžadující analgetika
3	Průjem vyžadující parenterální výživu; výrazný odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky; subileosní stav nevyžadující chirurgický výkon
4	Akutní nebo subakutní obstrukce, píštěl nebo perforace; GI krvácení vyžadující transfúzi; bolesti břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou nebo stomii

Tabulka 3. EORTC/RTOG skorovací systém pro akutní genitourinární (GU) toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	Frekvence močení nebo nykturie dvakrát vyšší než před léčbou; dysurie nebo nucení na močení nevyžadující medikamentózní léčbu
2	Frekvence močení nebo nykturie méně často než každou hodinu; dysurie, nucení na močení nebo křeče měchýře vyžadující medikamentózní léčbu
3	Frekvence močení a nykturie každou hodinu nebo častěji; dysurie, bolesti v pánvi nebo křeče měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik; významná hematurie (ne)provázená odchodem koagul
4	Hematurie vyžadující transfúzi; akutní obstrukce měchýře, která není způsobená odchodem koagul; ulcerace nebo nekróza

Tabulka 4. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní
gastrointestinální (GI) toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	průjem, zvýšená četnost stolice, tenesmy nevyžadující medikaci, rektální krvácení méně než 1x týdně
2	průjem vyžadující medikaci, rektální krvácení minimálně 2x týdně, rektální krvácení vyžadující 1-2 koagulace, intermitentní užití inkontinentních vložek, bolesti vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující medikaci více než 2x denně, rektální krvácení vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, trvalé používání inkontinentních vložek, pravidelné užívání opiátů pro bolesti
4	dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekroza, perforace, obstrukce)

Tabulka 5. RTOG/FC-LENT skorovací systém pro pozdní
genitourinární (GU) toxicitu

Stupeň	Symptomy
1	nykturie (2x častější než před zahájením radioterapie), dysurie nevyžadující medikaci, hematurie méně než 1x týdně
2	nykturie více než 2x častější (než před zahájením radioterapie), hematurie alespoň 2x týdně či vyžadující 1-2 koagulace, intermitentní užití inkontinentních vložek, analgetika pro bolest
3	nykturie více než 1x za hodinu, hematurie vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, striktura uretry vyžadující dilataci, trvalé používání inkontinentních vložek, užití opiátů pro bolest
4	závažná hemorhagická cystitida, nekroza či ulcerace močového měchýře, striktura měchýře vyžadující diverzi či cystektomii

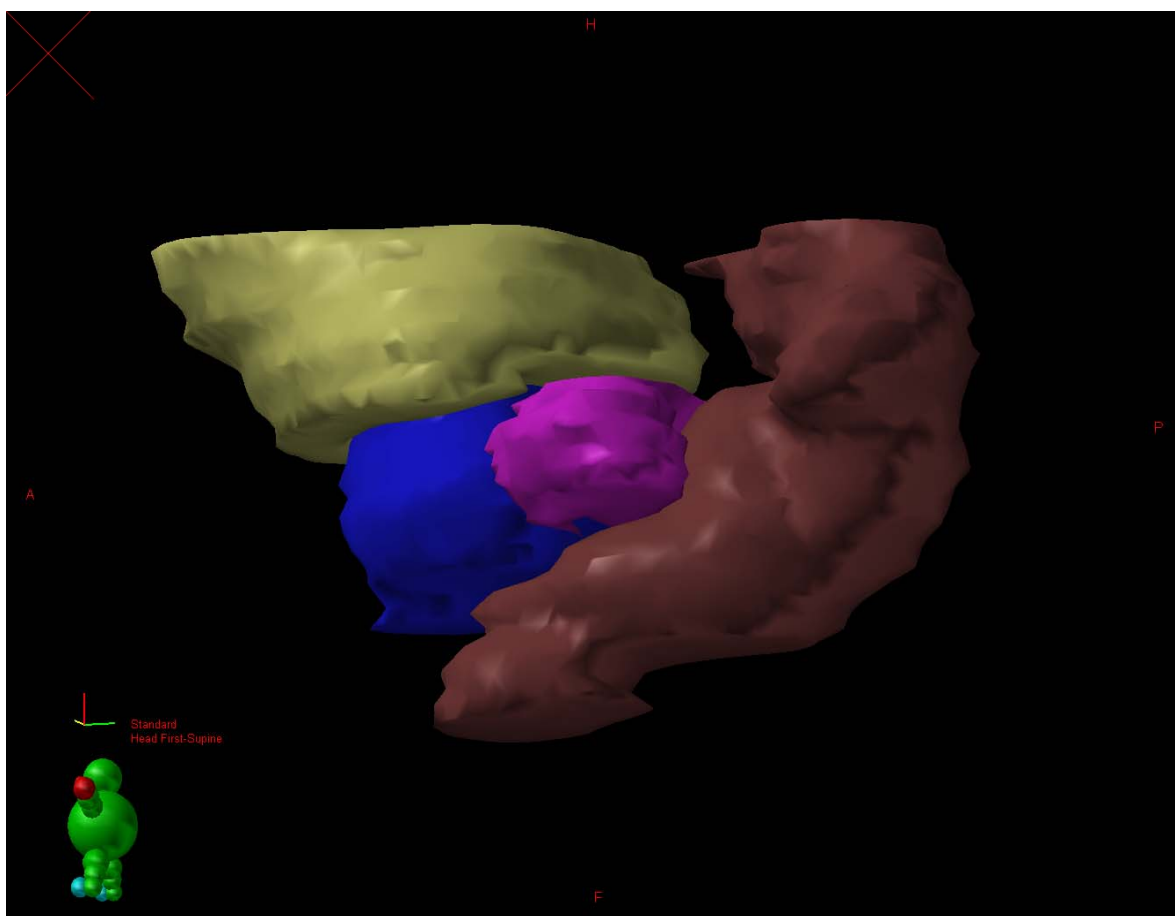
Tabulka 6. Statistická analýza výsledků toxicity dle jednotlivých léčebných technik

	Technika	log rank	Cox-Mantel
GI toxicita 3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 2% IMRT 78 Gy 5% 3D-CRT 74 Gy 14%	p=0.02	82 vs 78 p= 0.43 82 vs 74 p= 0.05 78 vs 74 p= 0.03
GI toxicita 2.-3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 26% IMRT 78 Gy 19% 3D-CRT 74 Gy 32%	p=0.15	82 vs 78 p= 0.37 82 vs 74 p= 0.70 78 vs 74 p= 0.06
GU toxicita 3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 6% IMRT 78 Gy 7% 3D-CRT 74 Gy 9%	p=0.32	82 vs 78 p= 0.85 82 vs 74 p= 0.61 78 vs 74 p= 0.18
GI toxicita 2.-3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 17% IMRT 78 Gy 13% 3D-CRT 74 Gy 14%	p=0.40	82 vs 78 p= 0.54 82 vs 74 p= 0.88 78 vs 74 p= 0.24

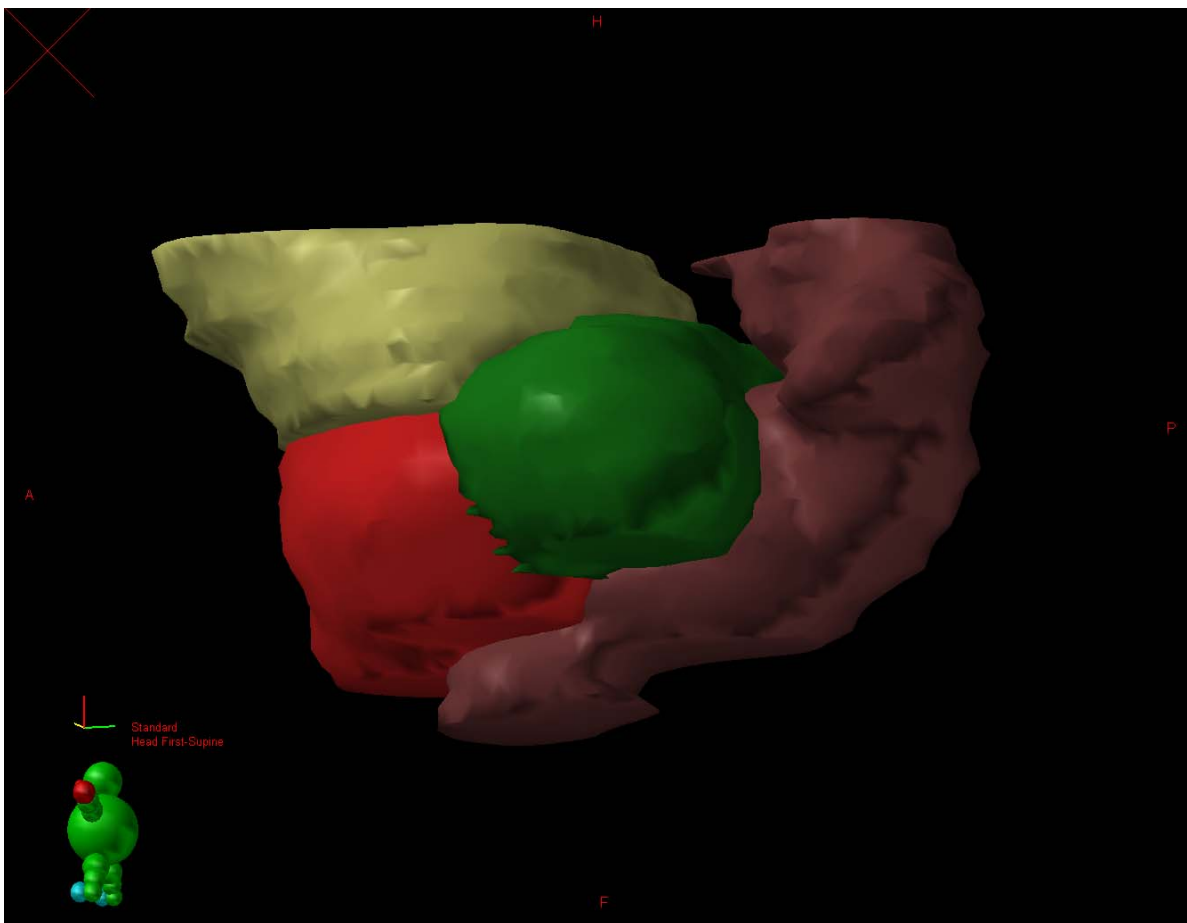
Tabulka 7. Statistická analýza výsledků biochemické kontroly dle jednotlivých léčebných technik

	Technika	Cox-Mantel
Přežití bez biochemického relapsu ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 92,31% (events 4) (at risk 24)	82 vs 78 p= 0.21
	IMRT 78 Gy 83,36% (events 20) (at risk 60)	78 vs 74 p= 0.0001
	3D-CRT 74 Gy 63,19% (events 32) (at risk 57)	82 vs 74 p= 0.0009

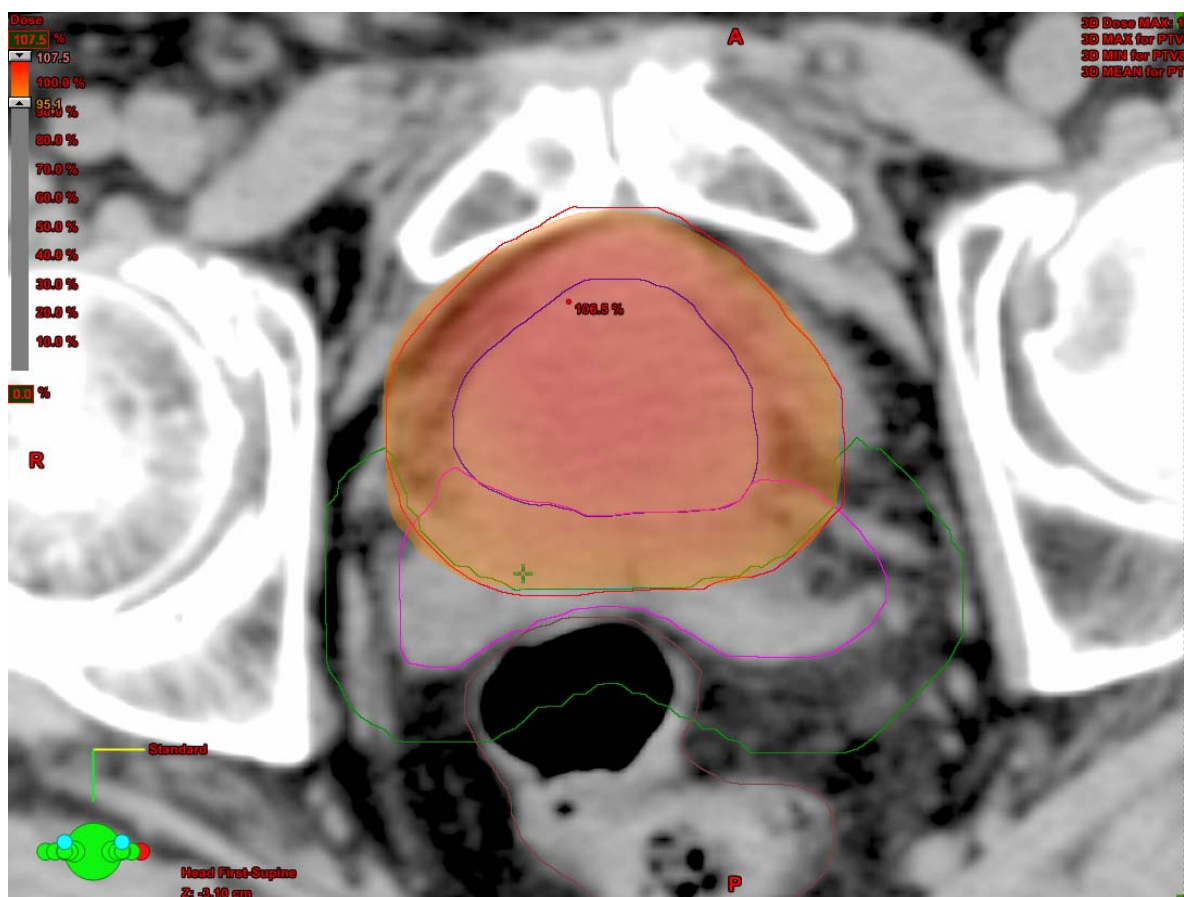
Obrázek 1. Prostorové zobrazení zakreslení cílových objemů (prostata, semenné vajíčky) a rizikových orgánů (močový měchýř, rektum)



Obrázek 2. Prostorové zobrazení zakreslení cílových objemů (prostata + lem, semenné váčky + lem) a rizikových orgánů (močový měchýř, rektum)

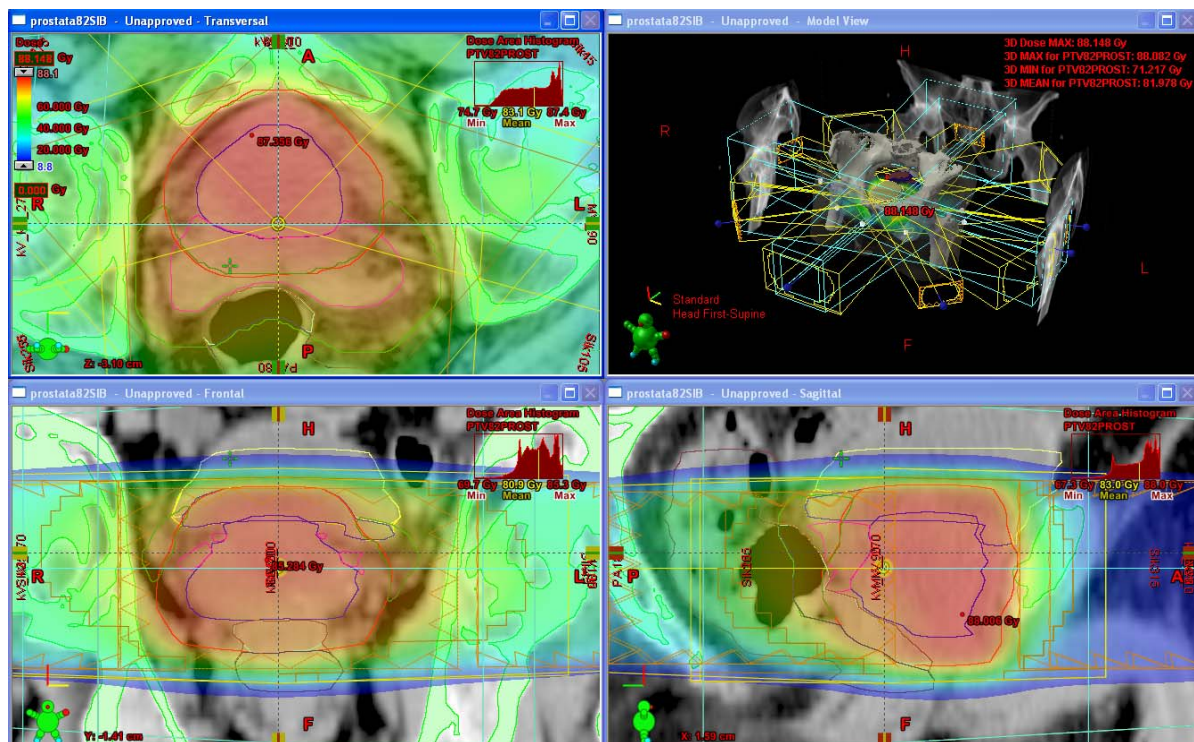


Obrázek 3. Plán simultánního integrovaného boostu (IMRT/SIB 82)
v transverzálním řezu



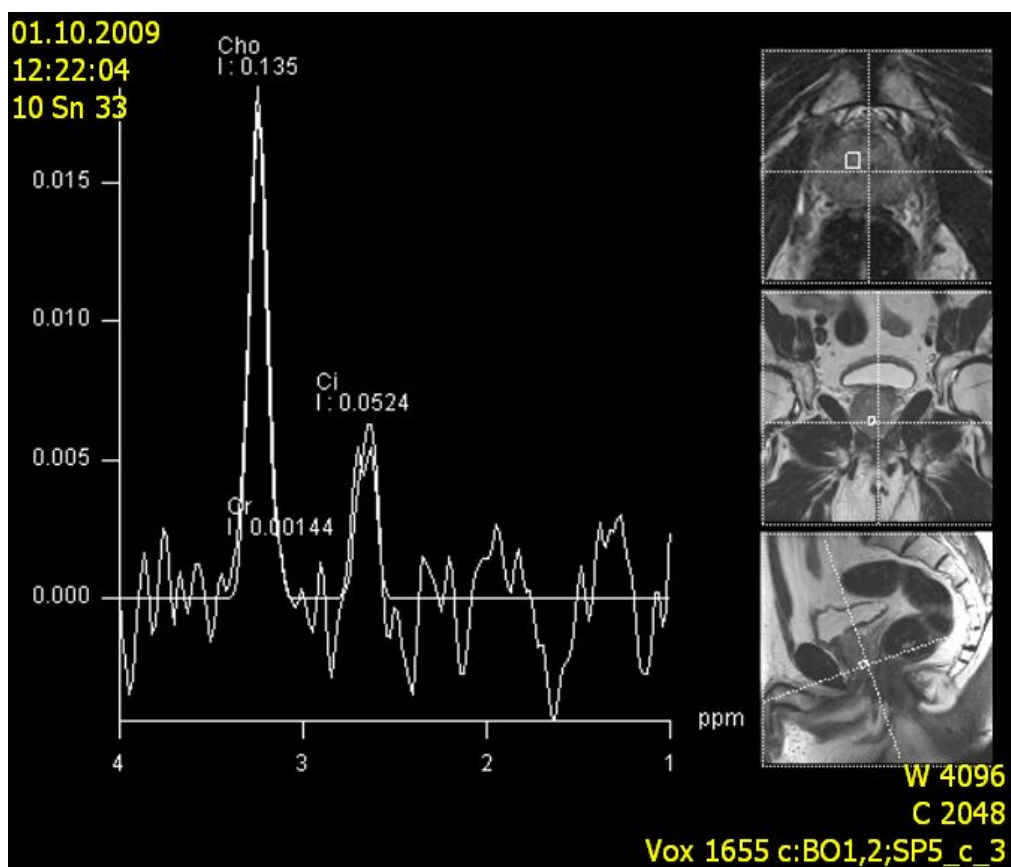
Obrázek 4. Plán simultánního integrovaného boostu (IMRT/SIB 82)

ve všech rovinách s prostorovým zobrazením rozložení polí



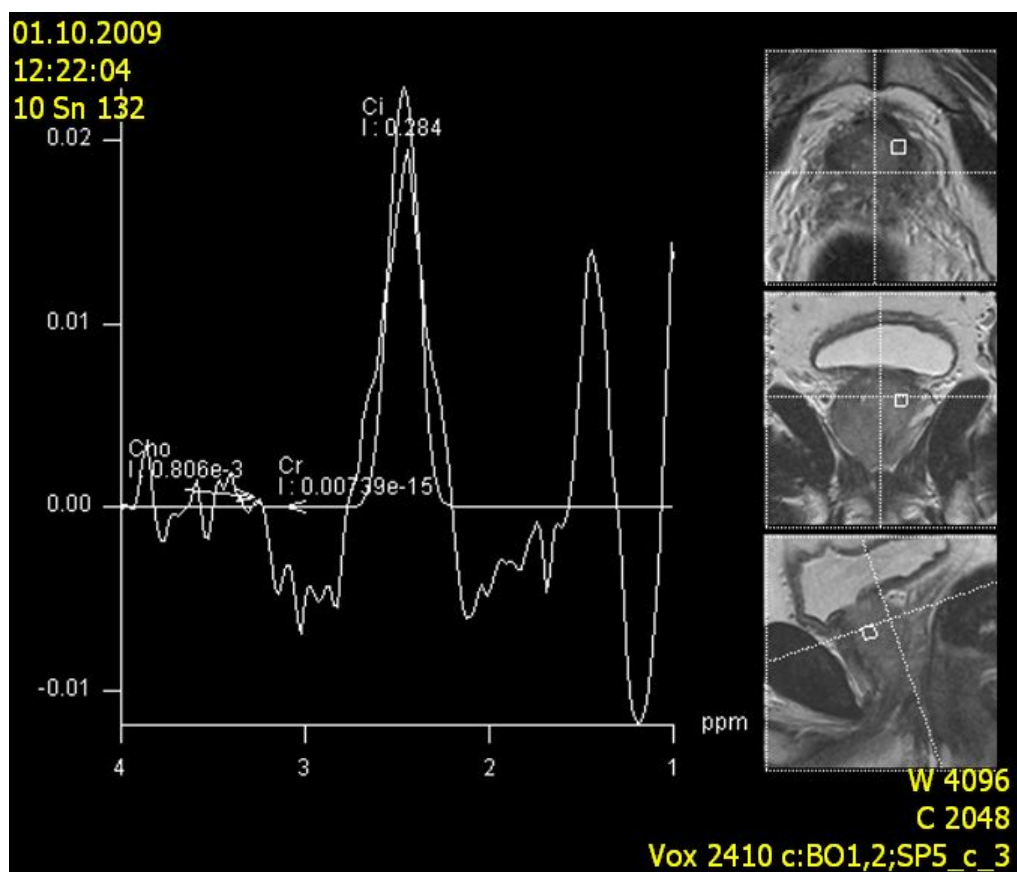
Obrázek 5. MR spektroskopie (oblast tumoru)

(zapůjčeno díky laskavosti Nemocnice Na Homolce)



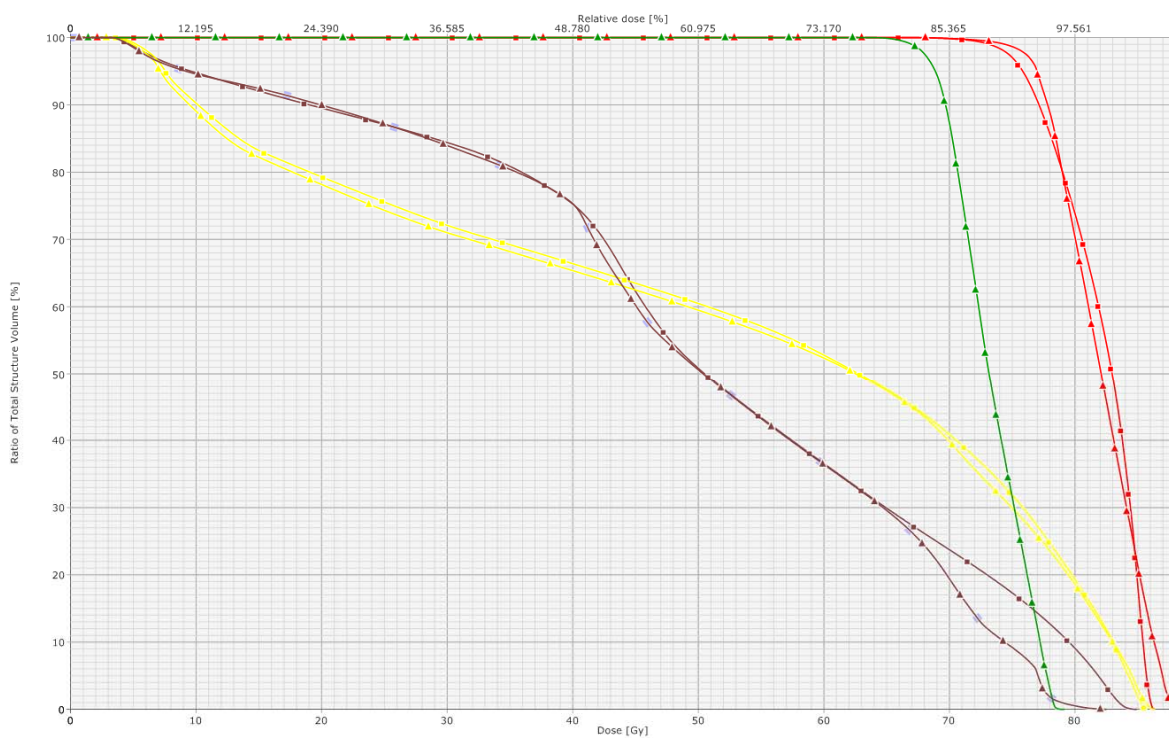
Obrázek 6. MR spektroskopie (oblast bez přítomnosti tumoru)

(zapůjčeno díky laskavosti Nemocnice Na Homolce)

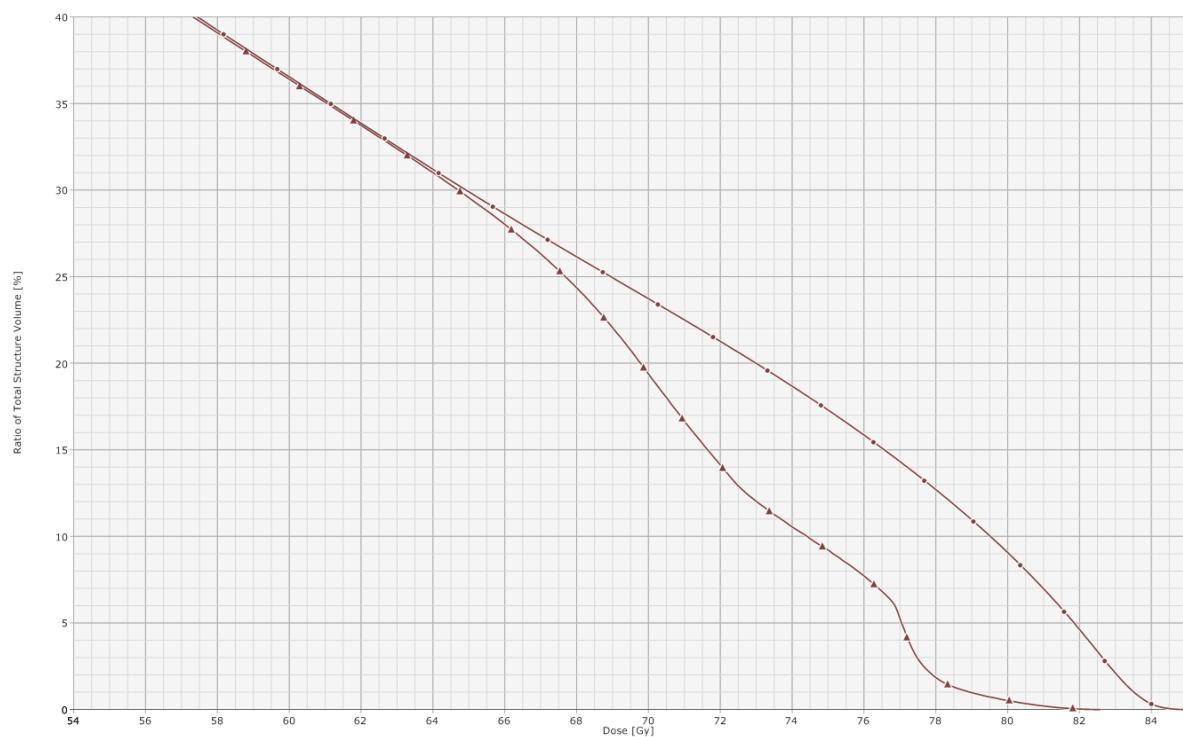


Graf 1. Porovnání DVH konvenční technikou IMRT a IMRT s využitím
simultánního integrovaného boostu

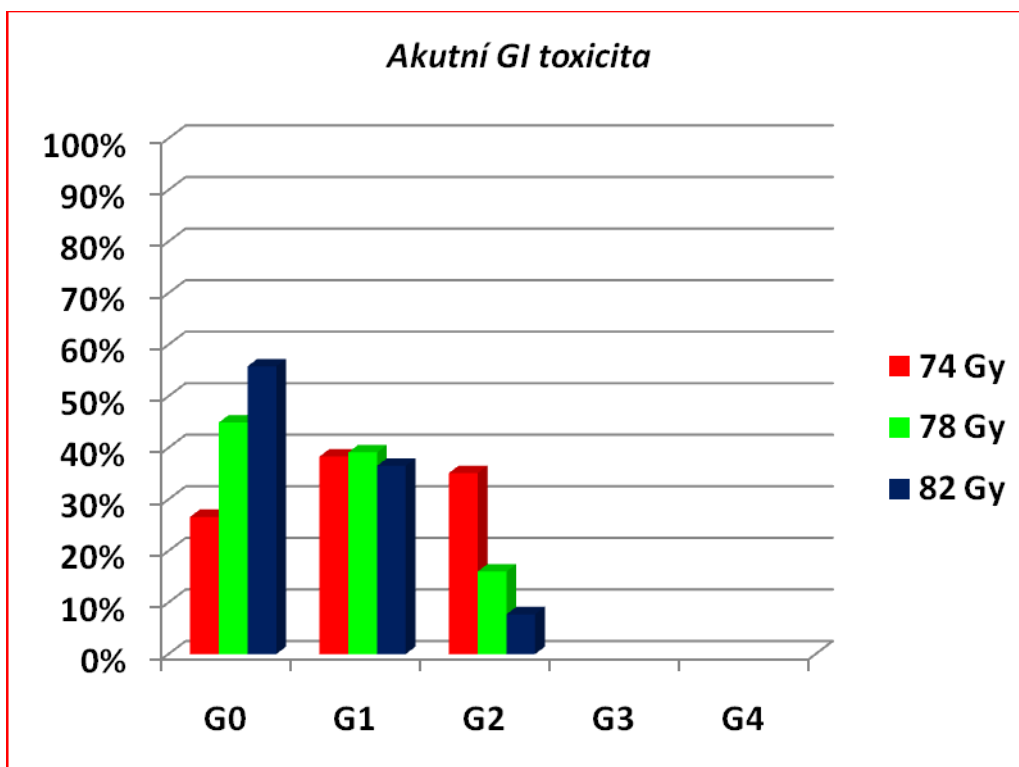
(PTV, PTV1[prostata], PTV2[svj], REKTUM, MOČOVÝ MĚCHÝŘ)



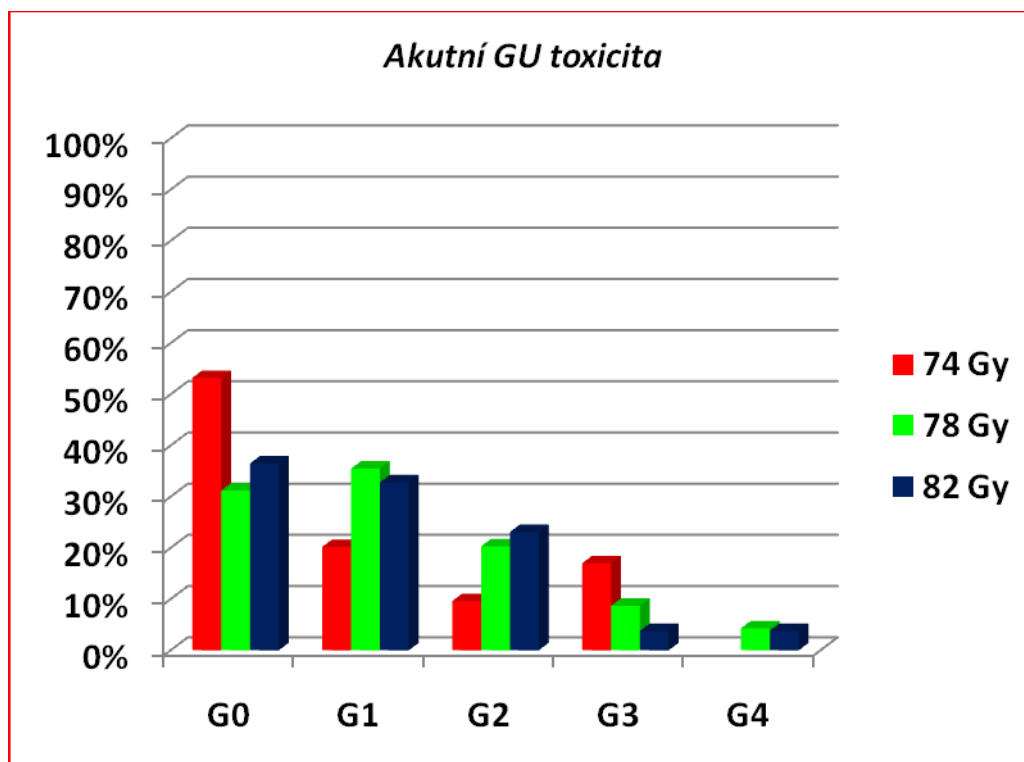
Graf 2. Porovnání DVH konvenční technikou IMRT a IMRT s využitím simultánního integrovaného boostu se zaměřením na kritickou oblast rektu V70 a V75



Graf 3. Výsledky akutní gastrointestinální (GI) toxicity



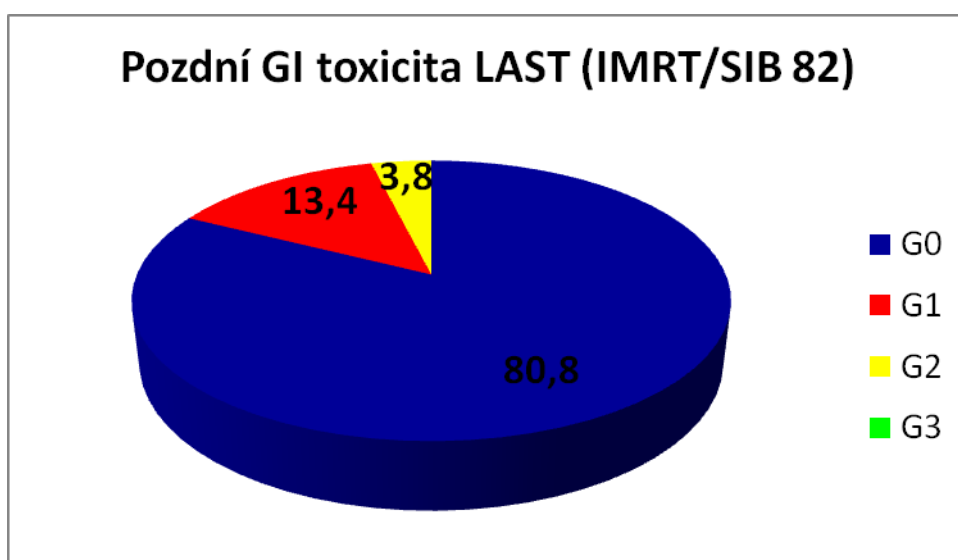
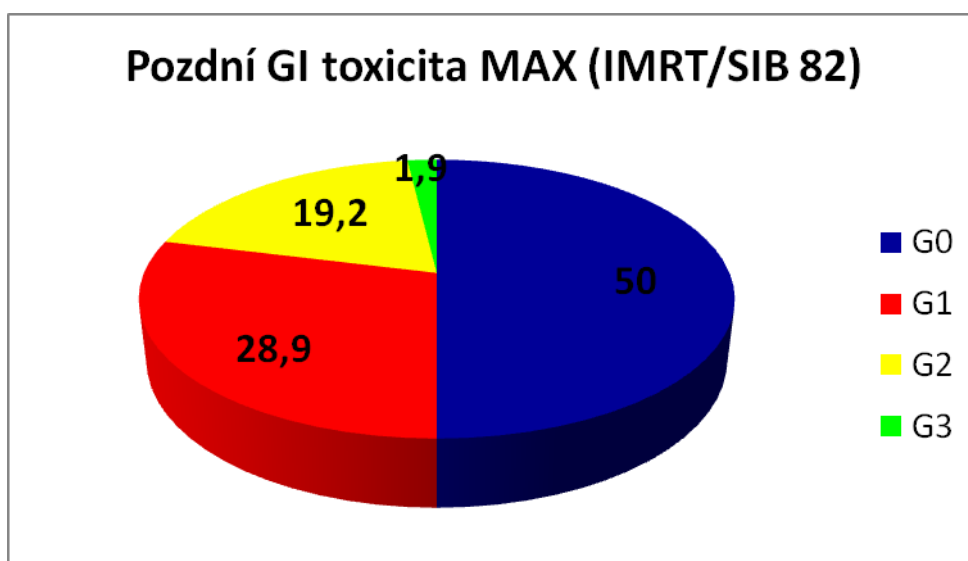
Graf 4. Výsledky akutní genitourinární (GU) toxicity



Graf 5. Výsledky pozdní gastrointestinální (GI) toxicity u pacientů

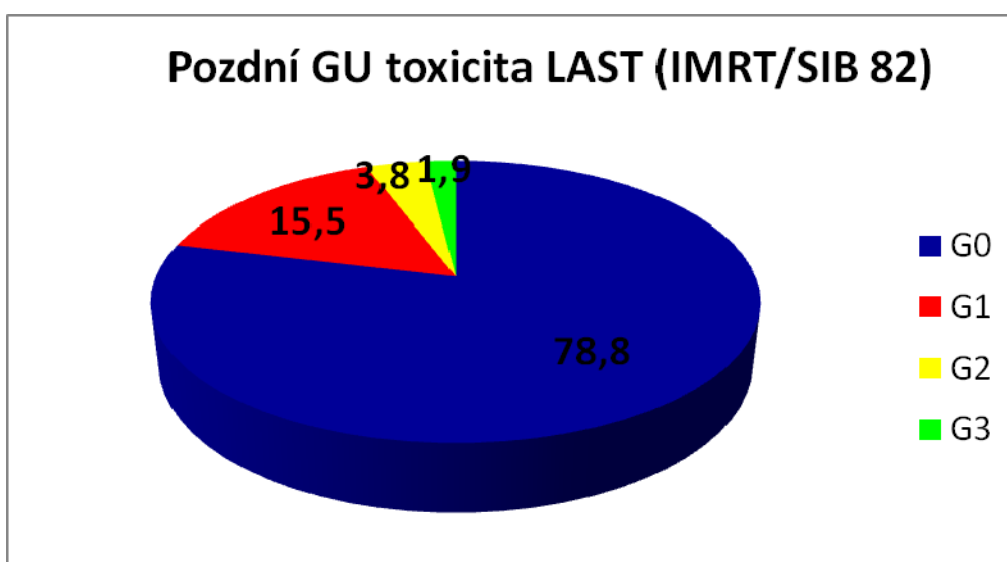
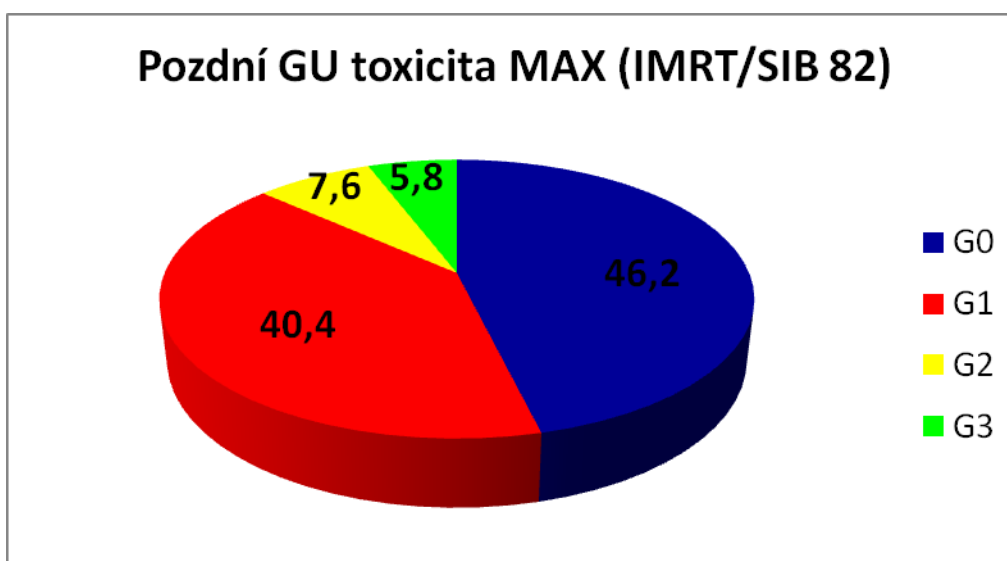
léčených IMRT/SIB 82 (maximální pozorovaná hodnota = MAX,

hodnota při poslední vizitě = LAST)

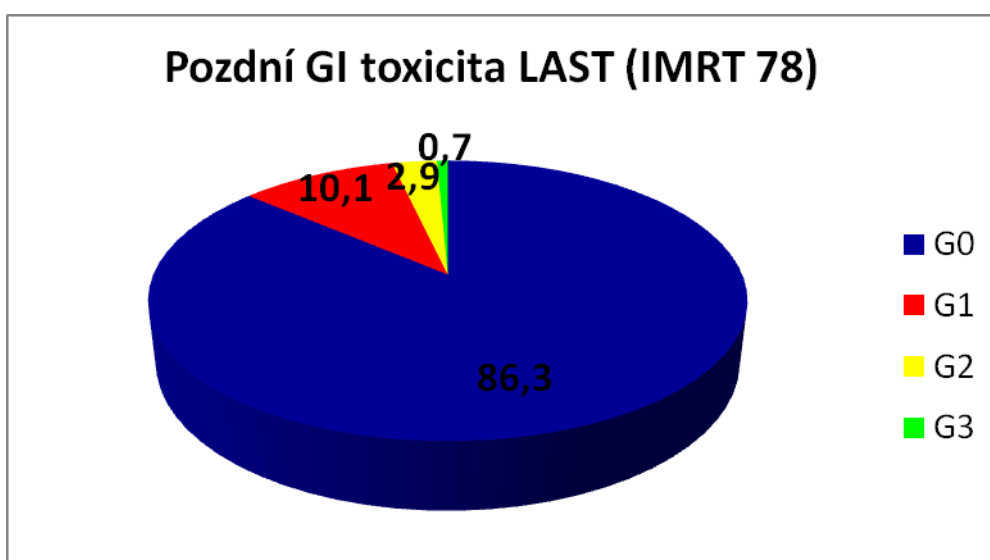
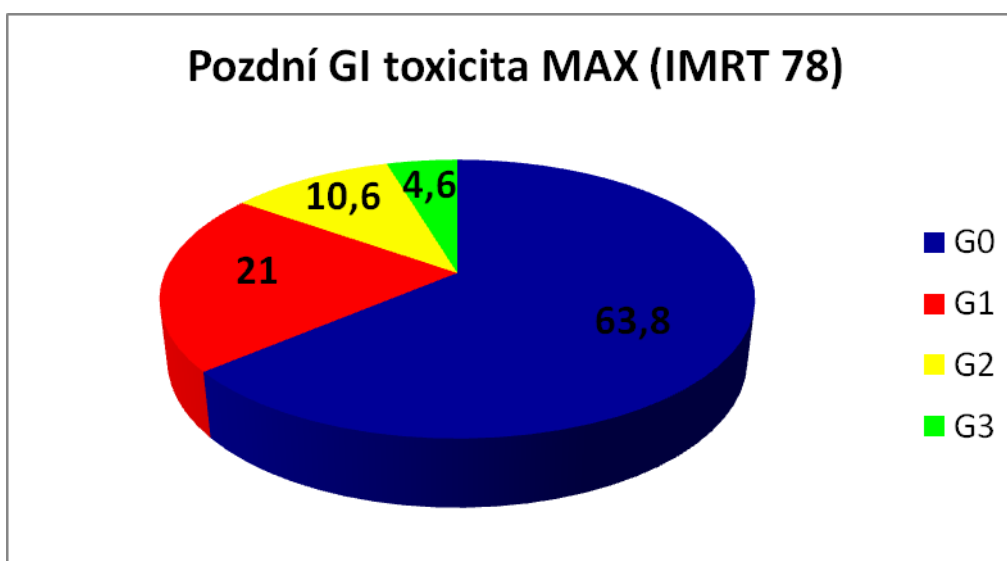


Graf 6. Výsledky pozdní genitourinární (GU) toxicity u pacientů léčených

IMRT/SIB 82 (maximální pozorovaná hodnota = MAX, hodnota při poslední vizitě = LAST)



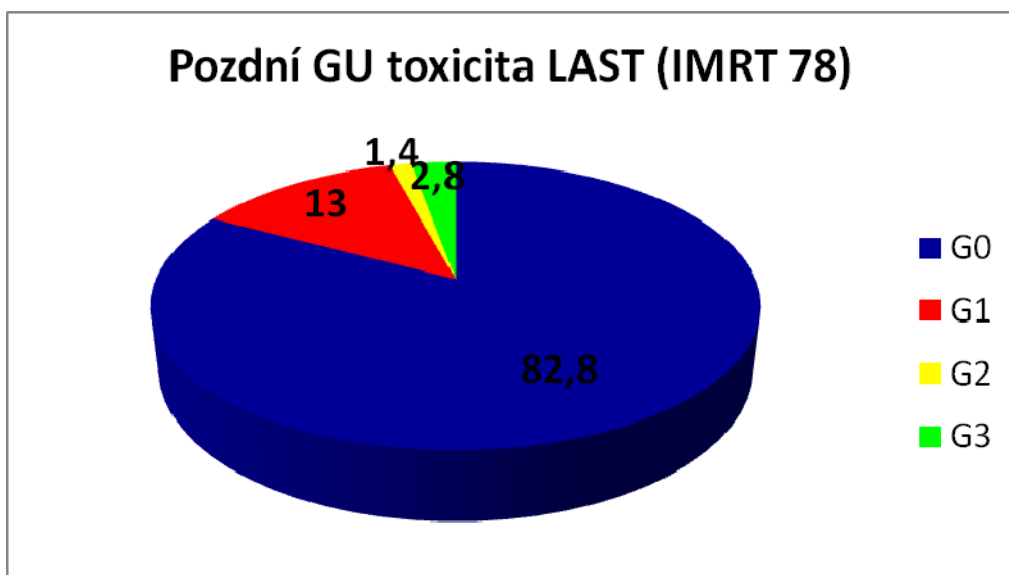
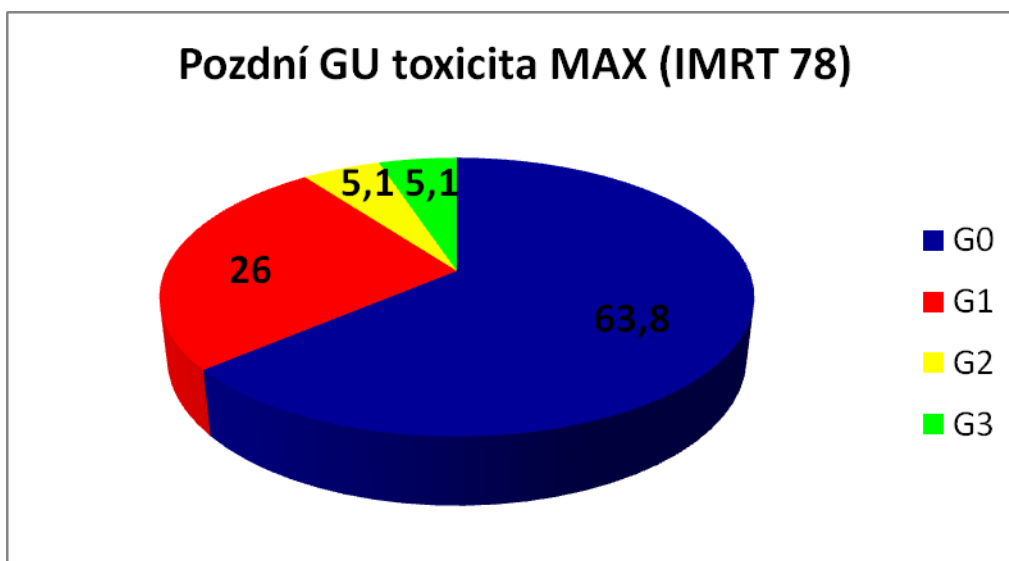
Graf 7. Výsledky pozdní gastrointestinální (GI) toxicity u pacientů
léčených IMRT 78 (maximální pozorovaná hodnota = MAX,
hodnota při poslední vizitě = LAST)



Graf 8. Výsledky pozdní genitourinární (GU) toxicity u pacientů léčených

IMRT 78 (maximální pozorovaná hodnota = MAX, hodnota při

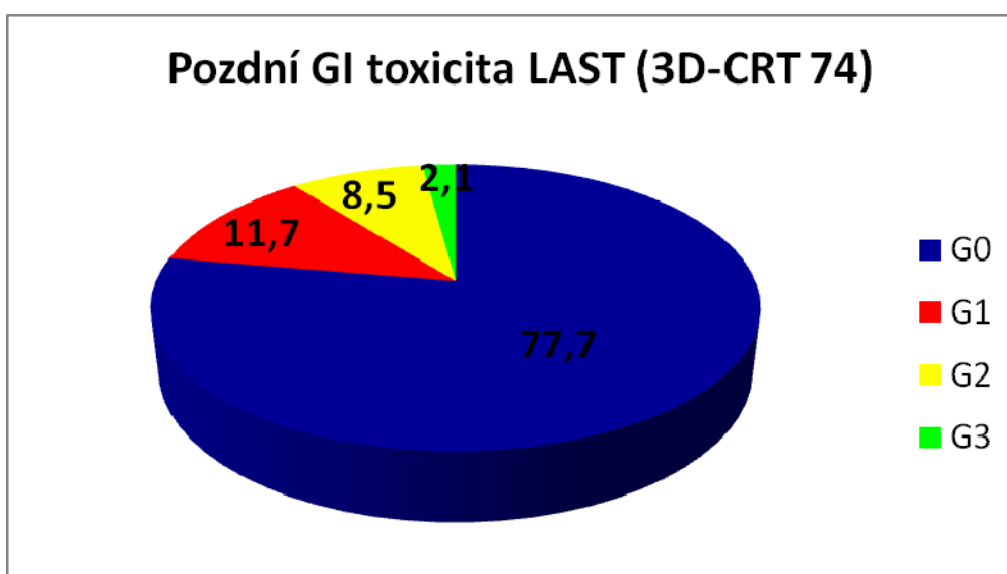
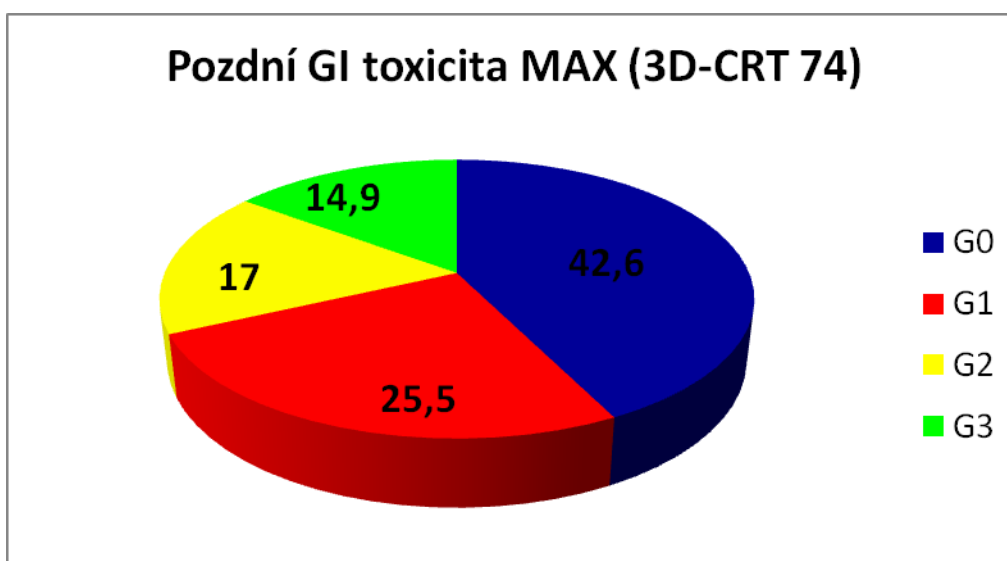
poslední vizitě = LAST)



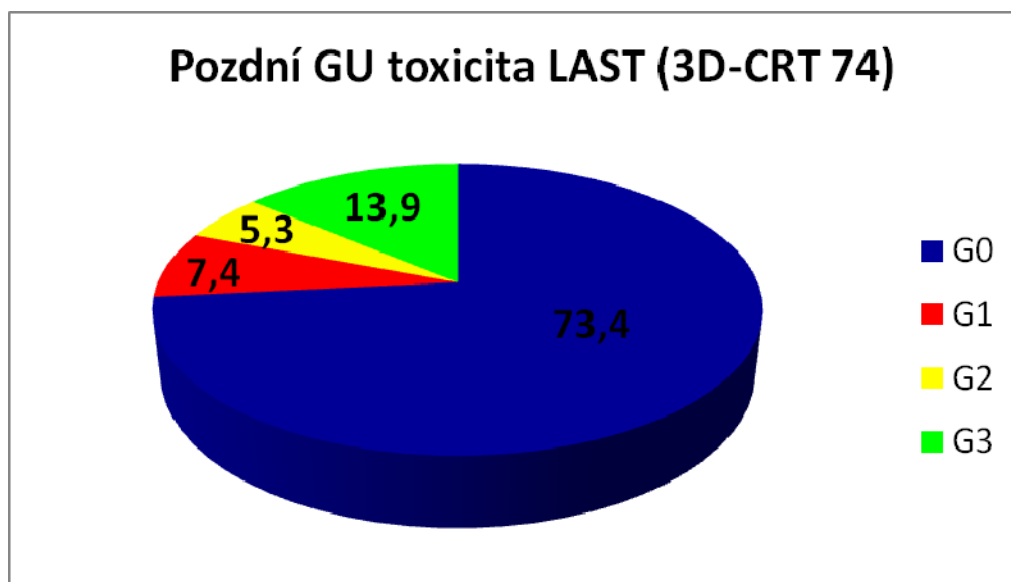
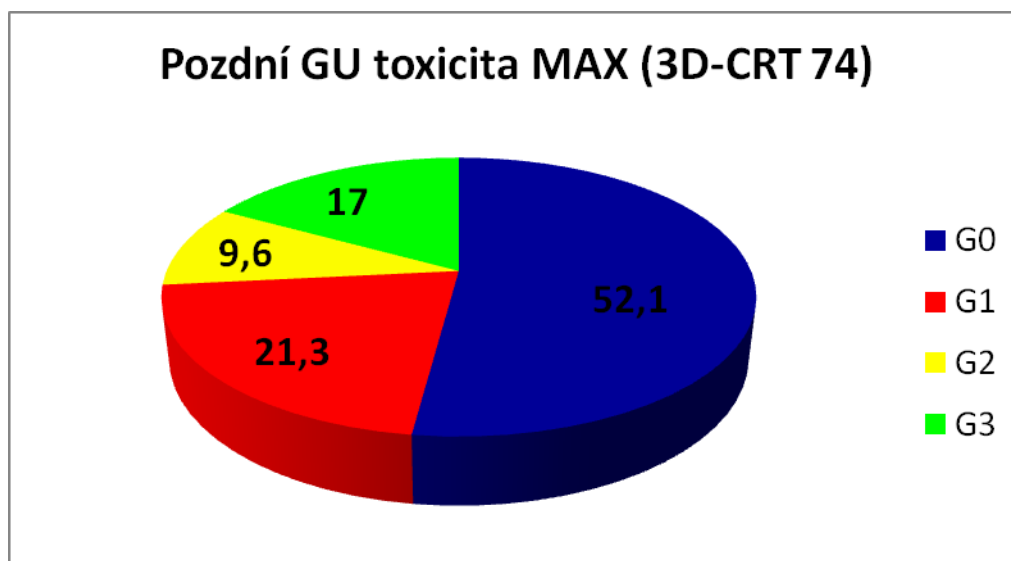
Graf 9. Výsledky pozdní gastrointestinální (GI) toxicity u pacientů

léčených 3D-CRT 74 (maximální pozorovaná hodnota = MAX,

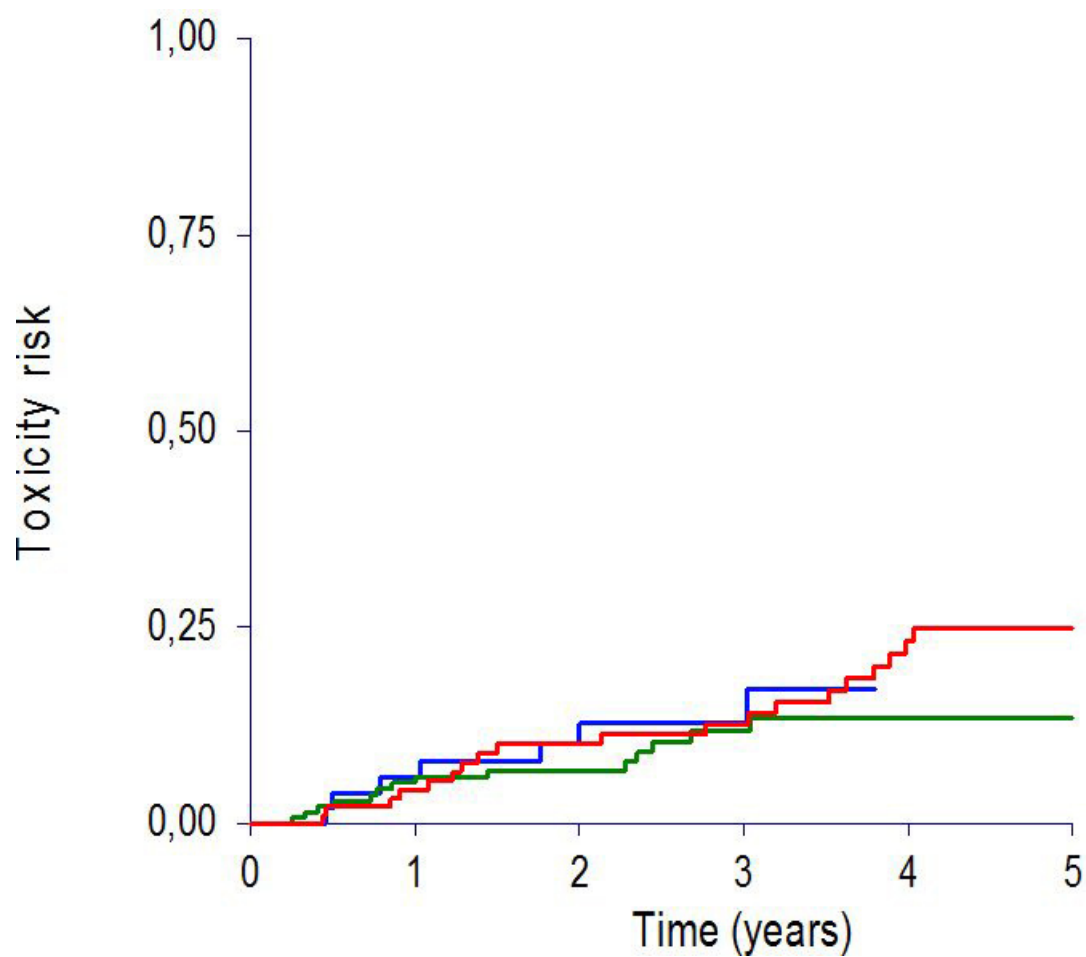
hodnota při poslední vizitě = LAST)



Graf 10. Výsledky pozdní genitourinární (GU) toxicity u pacientů léčených 3D-CRT 74 (maximální pozorovaná hodnota = MAX, hodnota při poslední vizitě = LAST)

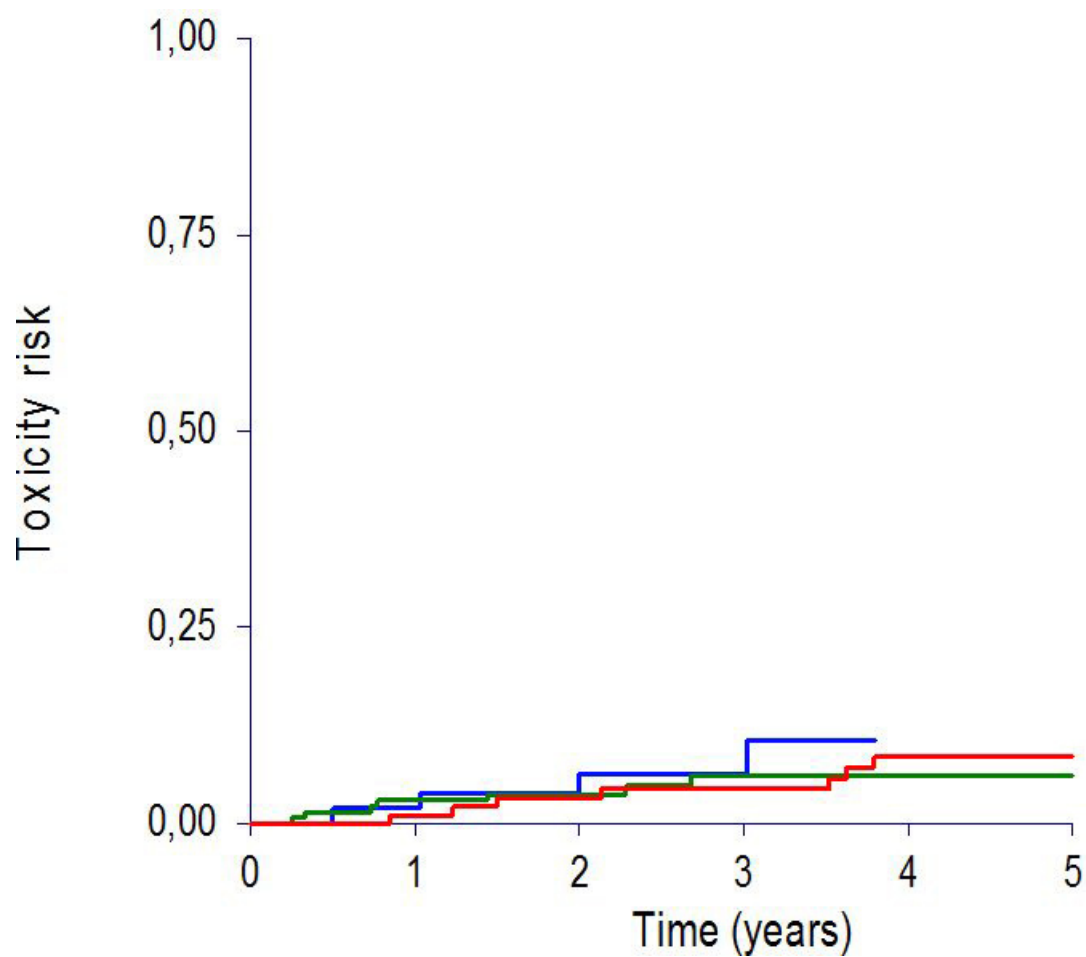


Graf 11. Incidence pozdní genitourinární (GU) toxicity druhého a vyššího stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



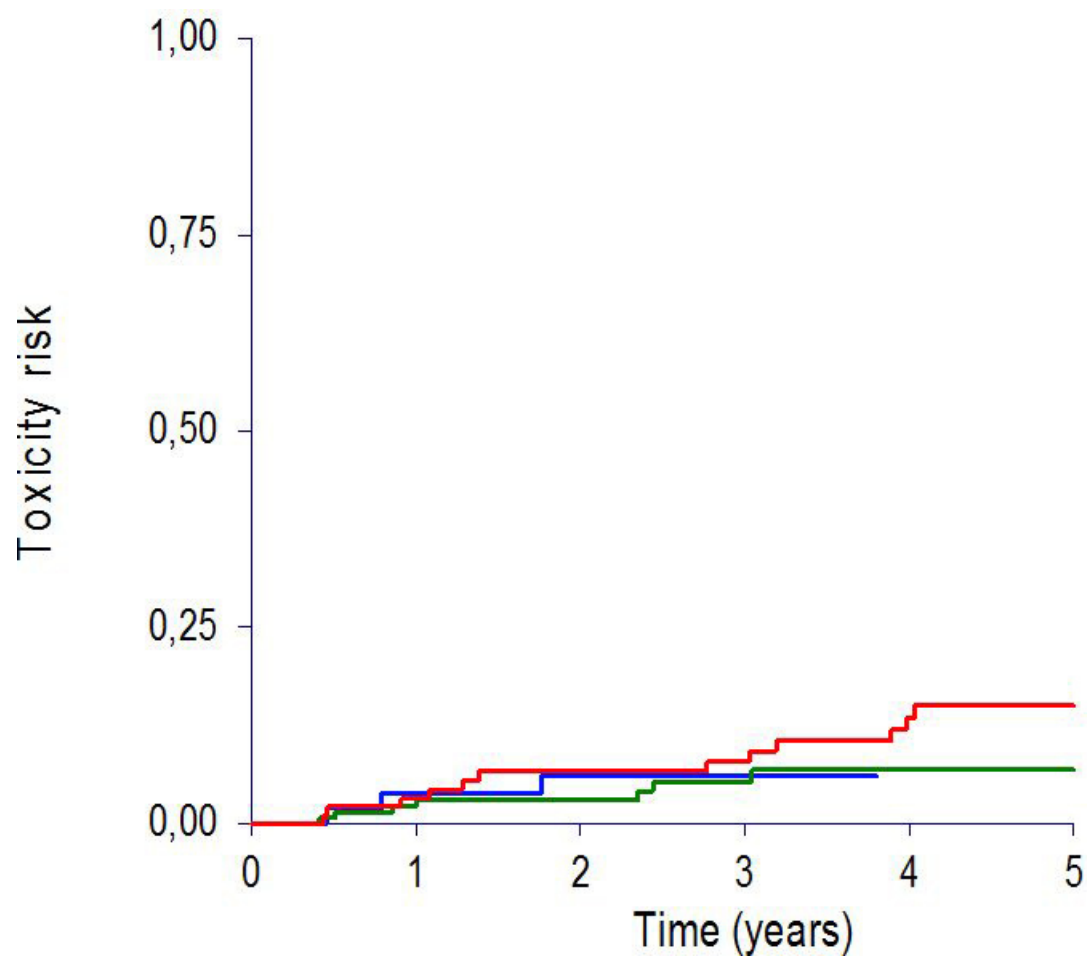
(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

Graf 12. Incidence pozdní genitourinární (GU) toxicity druhého stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



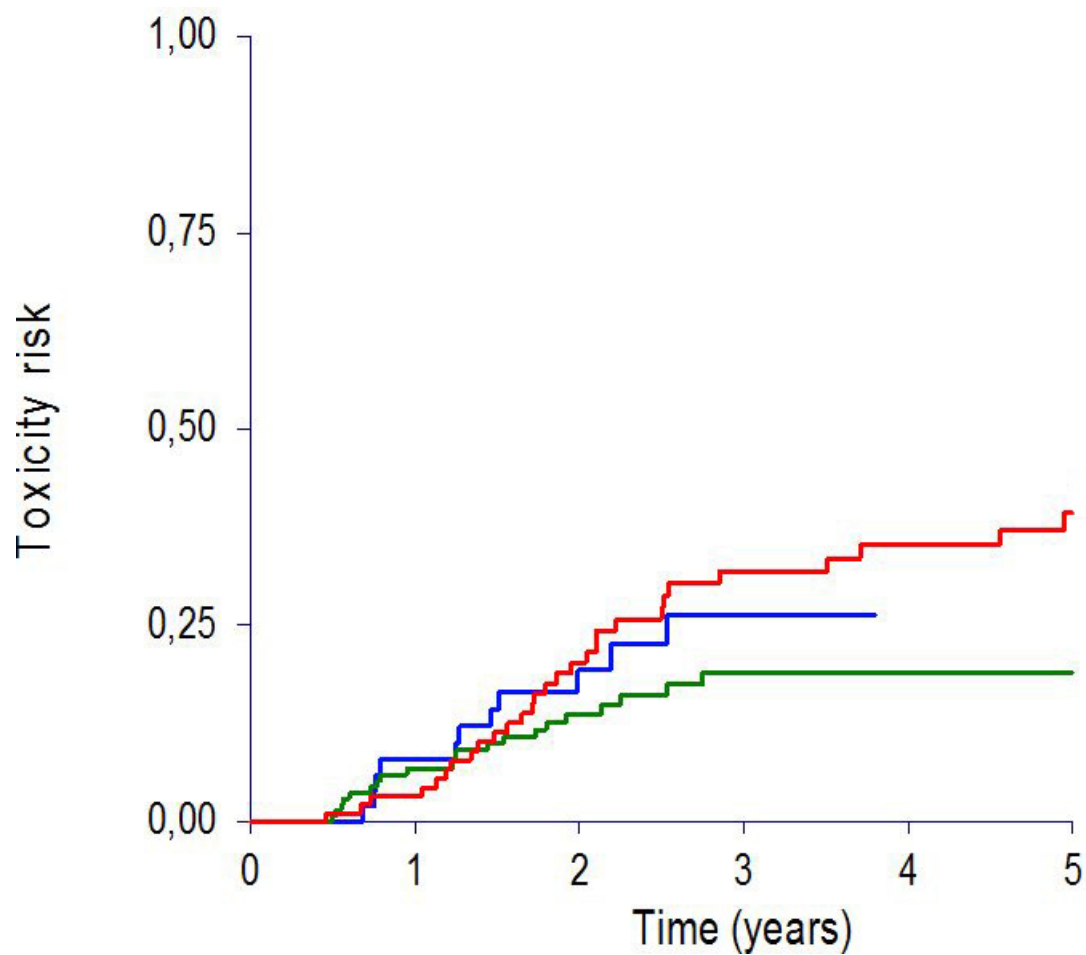
(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

Graf 13. Incidence pozdní genitourinární (GU) toxicity třetího stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



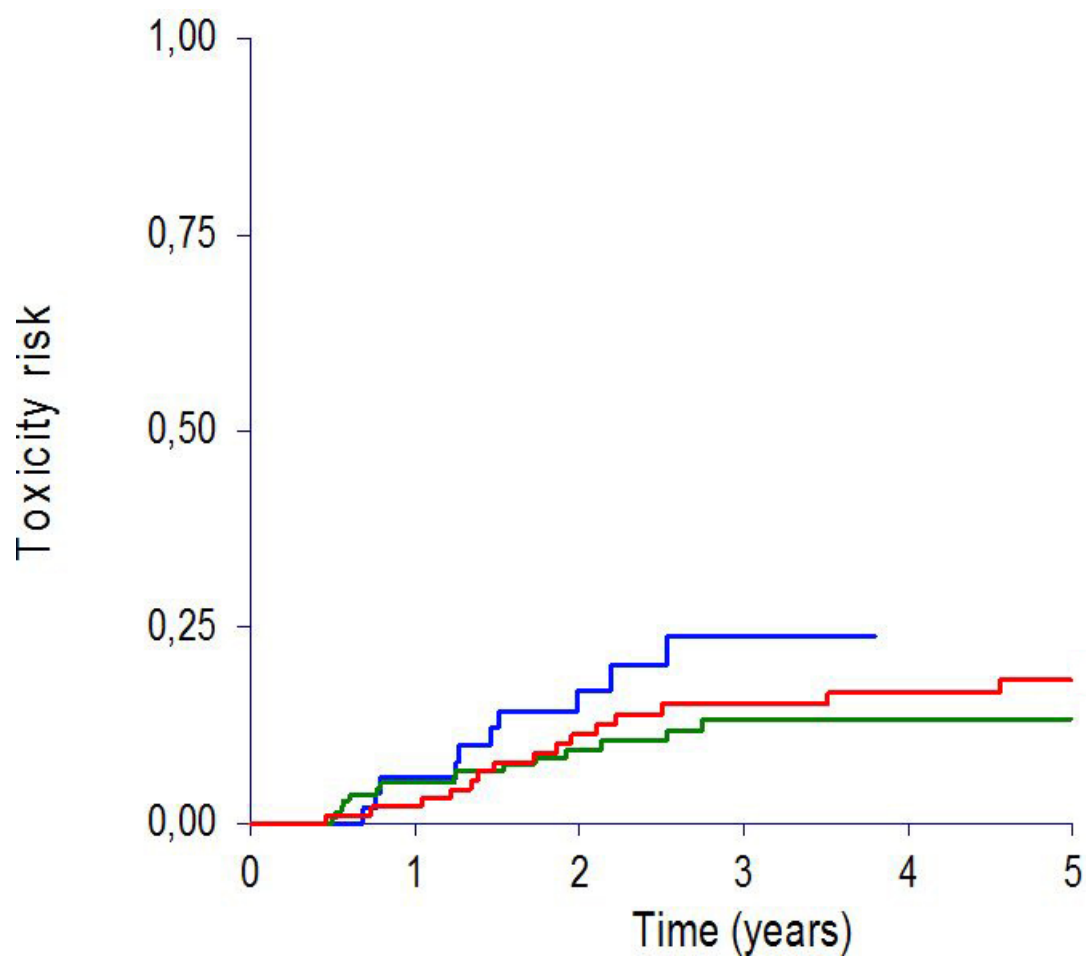
(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

Graf 14. Incidence pozdní gastrointestinální (GI) toxicity druhého a vyššího stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



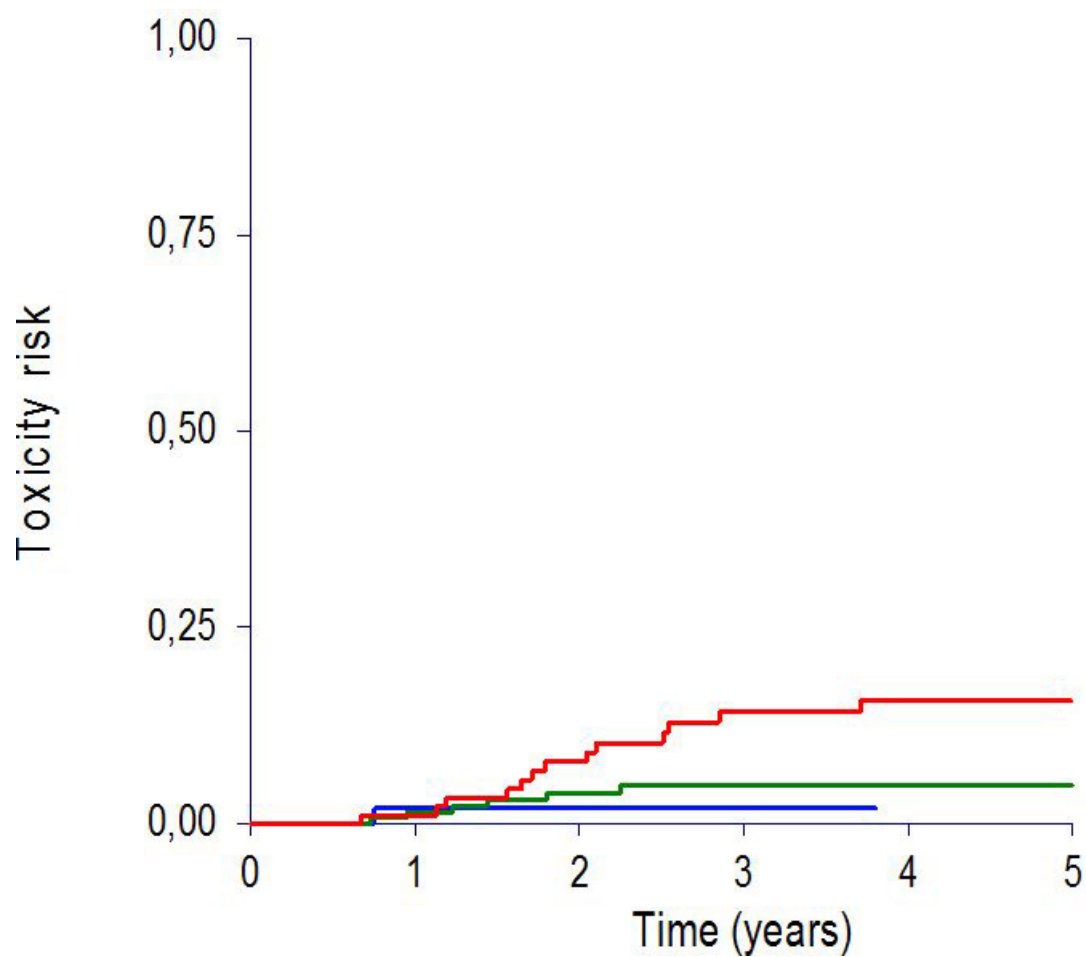
(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

Graf 15. Incidence pozdní gastrointestinální (GI) toxicity druhého stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

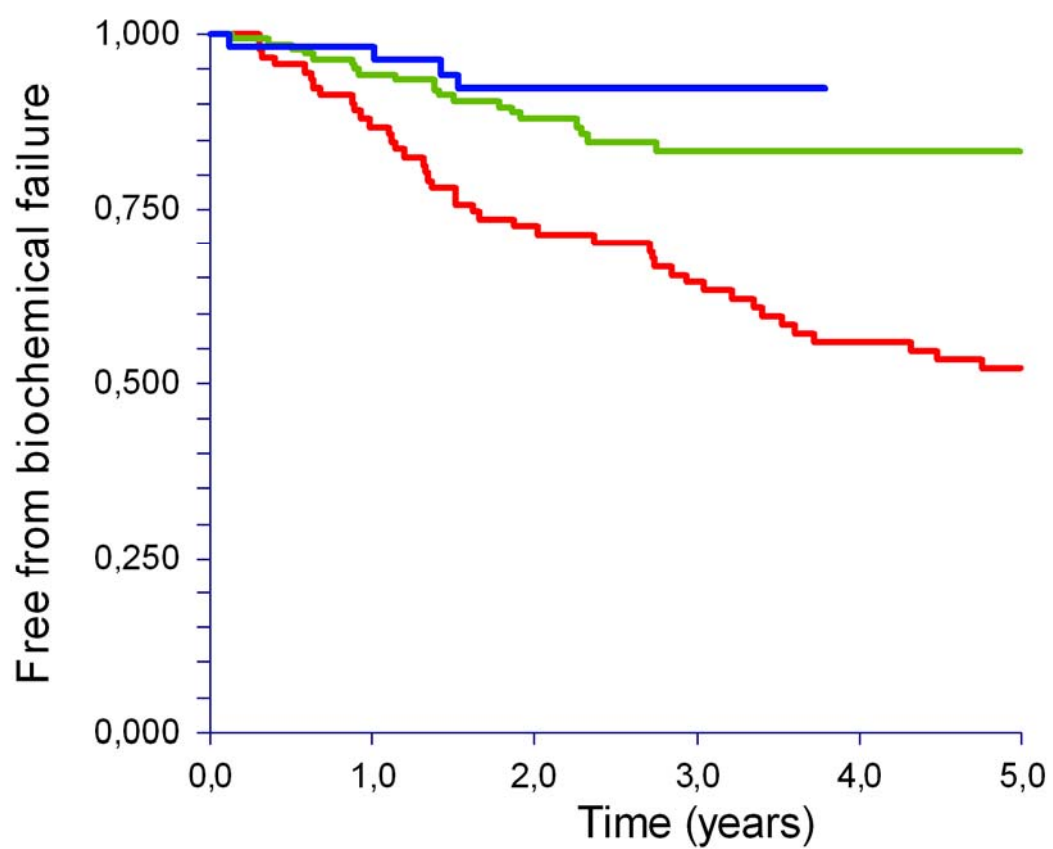
Graf 16. Incidence pozdní gastrointestinální (GI) toxicity třetího stupně (3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)



(Statistická analýza toxicity v Tab.6)

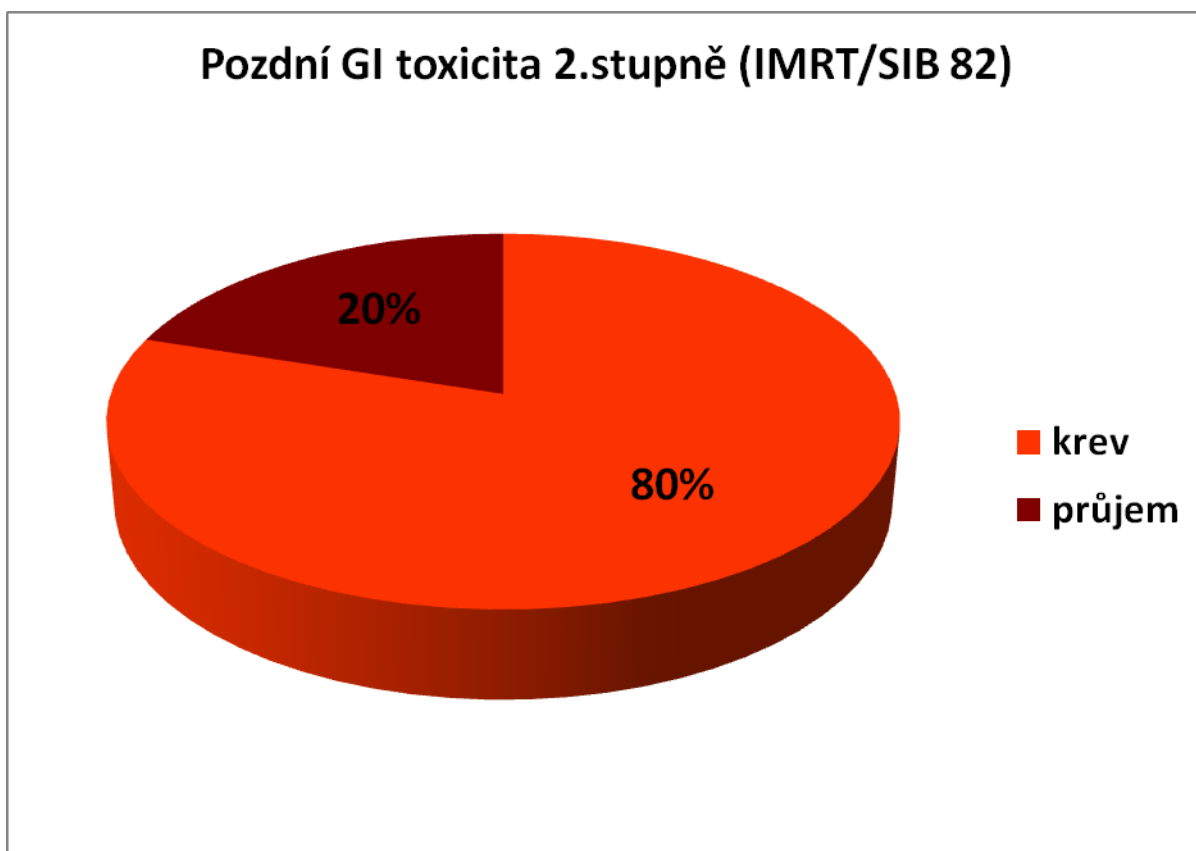
Graf 17. Křivka přežití bez biochemického relapsu

(3D-CRT 74, IMRT 78 a IMRT/SIB 82)

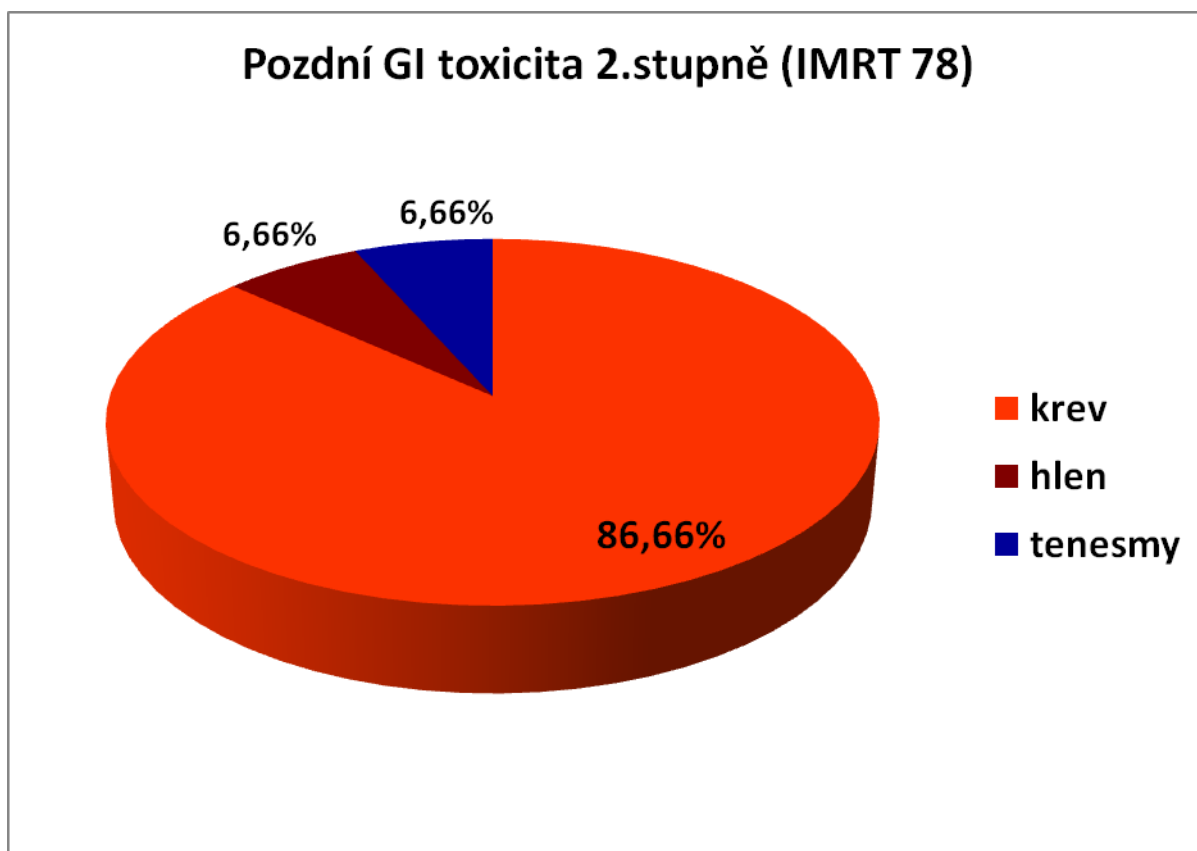


(Statistická analýza přežití bez biochem.relapsu v Tab.7)

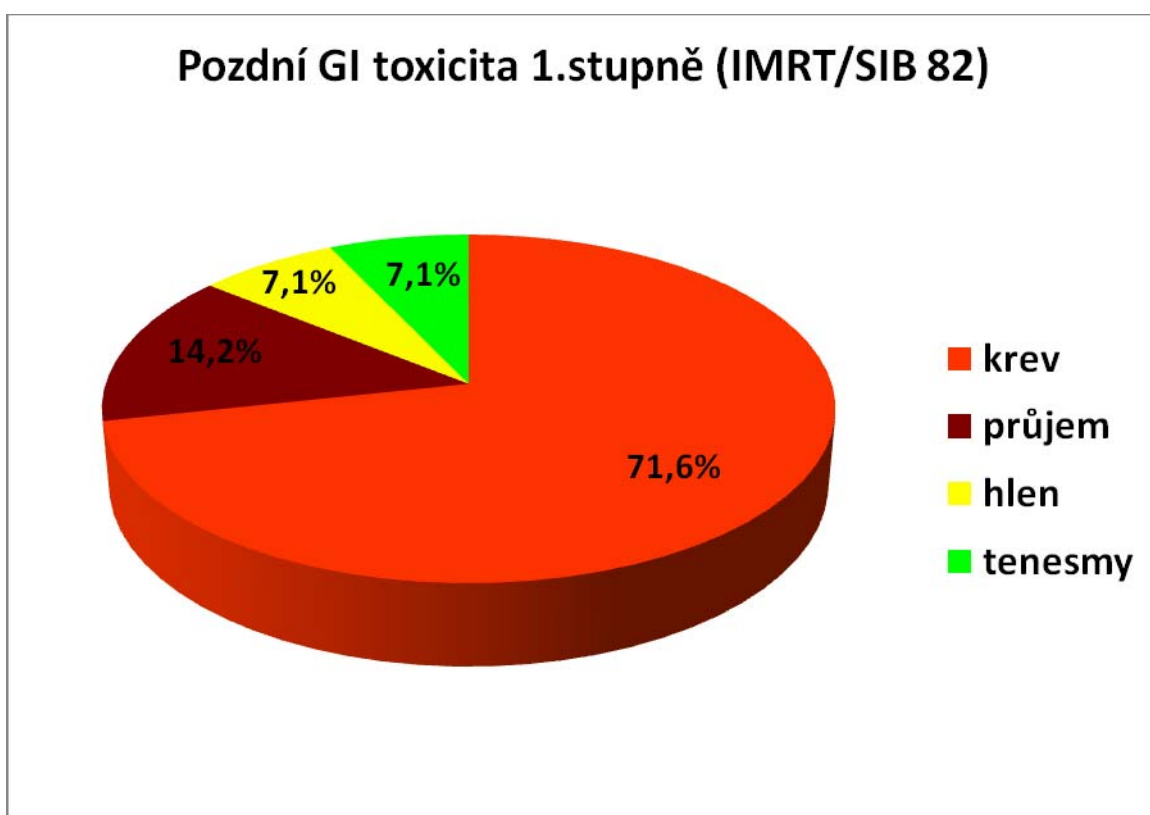
Graf 18. Podíl symptomů na gastrointestinální (GI) toxicitě druhého stupně u pacientů léčených IMRT/SIB 82



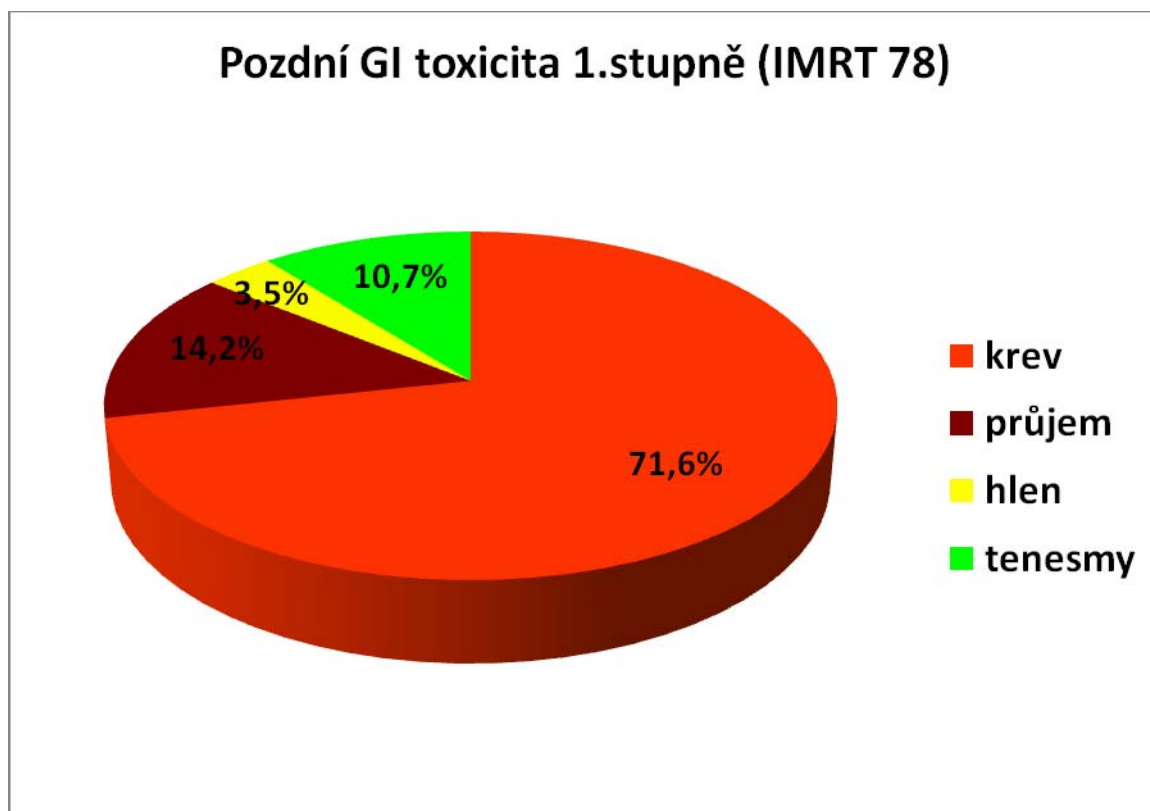
Graf 19. Podíl symptomů na gastrointestinální (GI) toxicitě druhého stupně u pacientů léčených IMRT 78



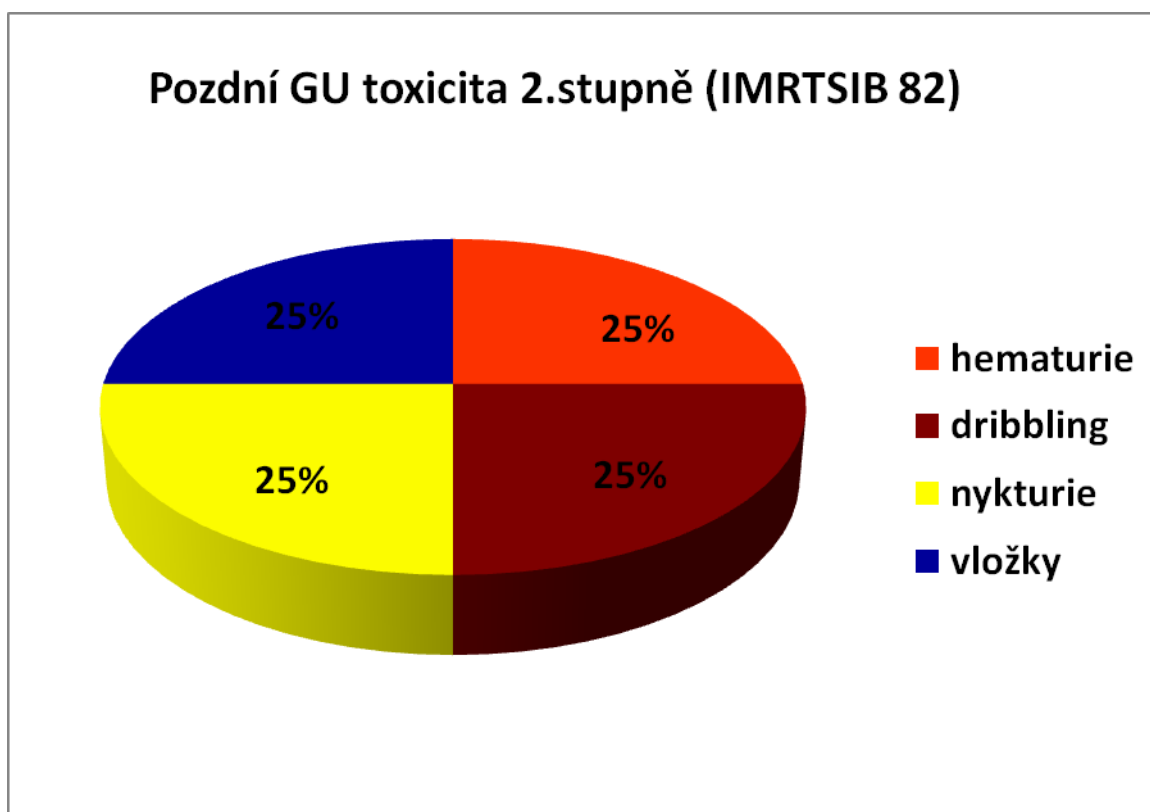
Graf 20. Podíl symptomů na gastrointestinální (GI) toxicitě prvního stupně u pacientů léčených IMRT/SIB 82



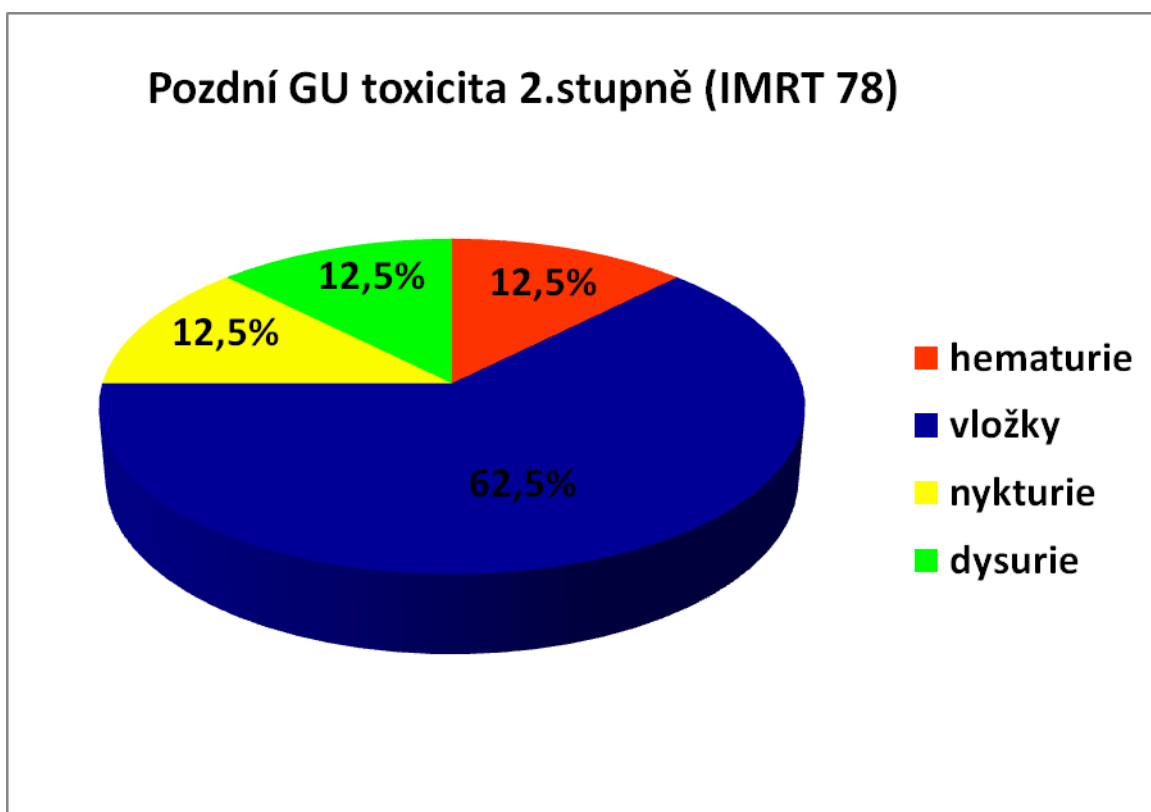
Graf 21. Podíl symptomů na gastrointestinální (GI) toxicitě prvního stupně u pacientů léčených IMRT 78



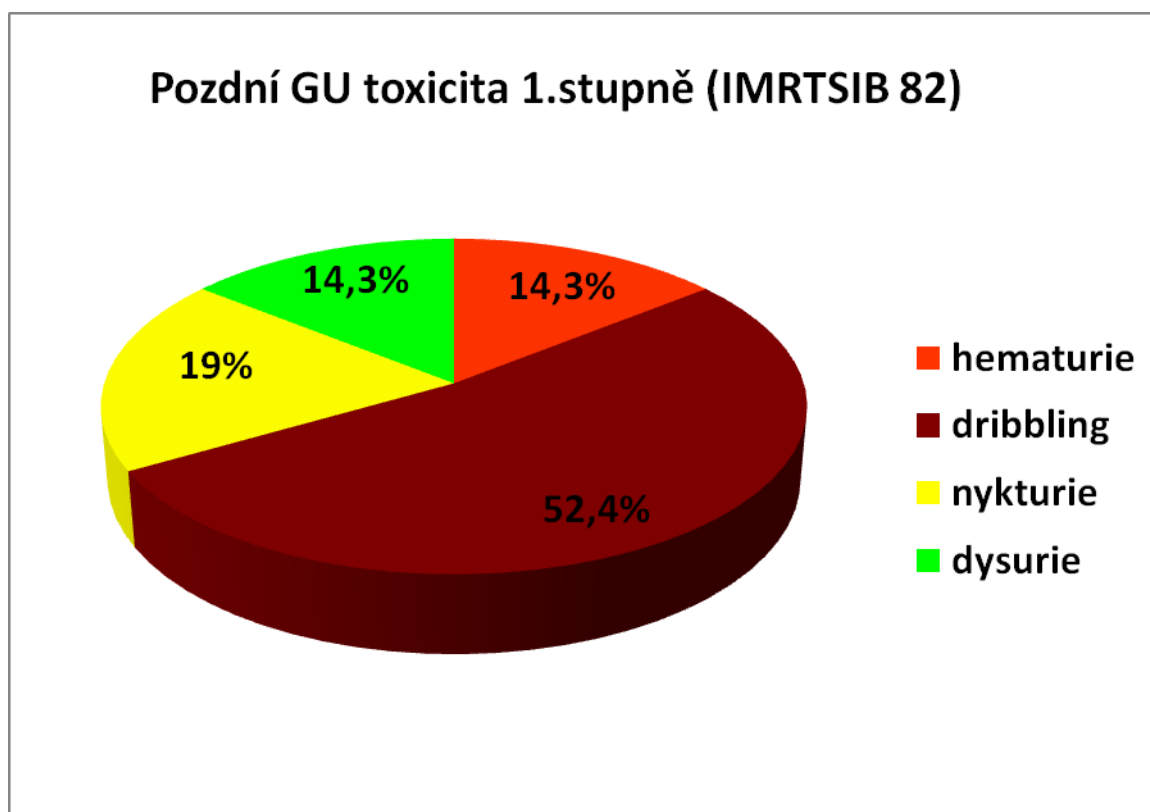
Graf 22. Podíl symptomů na genitourinární (GU) toxicitě druhého stupně u pacientů léčených IMRT/SIB 82



Graf 23. Podíl symptomů na genitourinární (GU) toxicitě druhého stupně u pacientů léčených IMRT 78



Graf 24. Podíl symptomů na genitourinární (GU) toxicitě prvního stupně u pacientů léčených IMRT/SIB 82



Graf 25. Podíl symptomů na genitourinární (GU) toxicitě prvního stupně u pacientů léčených IMRT 78

