

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

DISERTAČNÍ PRÁCE

Jana Vlková

2015

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

Doktorský studijní program
Klinická onkologie a radioterapie

Klinické aspekty chronické toxicity radioterapie karcinomu prostaty
(Vliv hormonální terapie na chronickou gastrointestinální toxicitu u pacientů s karcinomem prostaty léčených radioterapií s modulovanou intenzitou)

Late Toxicity of Radiotherapy in Prostate Cancer - Clinical Aspects
(Influence of Hormonal Therapy on Chronic Gastrointestinal Toxicity in Prostate Cancer Patients Treated with Intensity Modulated Radiotherapy)

MUDr. Jana Vlková

Školitel: prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
Školitel konzultant: doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

Prachatice, 29. 7. 2015

Obhajoba dne:
(doplní studijní odd.)

Prohlášení autora

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. 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.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Prachatice, 29. 7. 2015

Poděkování

Děkuji svému školiteli, panu prof. MUDr. Karlu Odrážkovi, Ph.D., který mi nejen poskytl cenné rady a připomínky k dizertační práci, ale zasvětil mě do celého oboru radiační onkologie, byl a je mi vzorem v přístupu k pacientům, léčbě i novým vědeckým poznatkům.

Děkuji všem svým kolegům a bývalým spolupracovníkům z FNHK, kteří se podíleli na léčbě a sledování pacientů s karcinomem prostaty i na vyhodnocení výsledků.

V neposlední řadě děkuji své rodině za trpělivost a podporu při tvorbě této práce.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| POUŽITÉ ZKRATKY | 7 |
| I. ÚVOD | 10 |
| Epidemiologie | 10 |
| Anatomie, histologie a fyziologie prostaty | 12 |
| Histopatologie..... | 14 |
| Klinický obraz a vyšetřovací metody | 14 |
| Terapie | 18 |
| II. RADIOTERAPIE | 19 |
| Zevní radioterapie | 21 |
| Trojrozměrná konformní radioterapie | 21 |
| Radioterapie s modulovanou intenzitou a obrazem řízená radioterapie..... | 22 |
| Intersticiální brachyterapie | 23 |
| Perspektivní metody radioterapie | 25 |
| Hypofrakcionační režimy | 25 |
| Stereotaktická radioterapie..... | 25 |
| Protonová terapie | 26 |
| Cílový objem | 26 |
| Kombinace ozáření a hormonální terapie..... | 28 |
| Toxicita | 32 |
| Chronická gastrointestinální toxicita | 33 |
| III. VÝCHODISKA A CÍLE..... | 38 |
| Teoretická východiska | 38 |
| Hypotéza | 41 |
| Cíle studie | 41 |
| IV. MATERIÁL A METODY | 42 |
| Soubor pacientů | 42 |
| Technika radioterapie | 43 |
| Sledování pacientů | 45 |
| Statistika | 46 |

| | |
|--|-----------|
| V. VÝSLEDKY | 47 |
| Akutní toxicita..... | 47 |
| Chronická toxicita | 47 |
| Porovnání pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie | 48 |
| VI. DISKUZE | 51 |
| VII. PERSPEKTIVY | 56 |
| IGRT | 56 |
| Intersticiální brachyterapie a jiné hypofrakcionační režimy | 58 |
| Rozšířené indikace hormonální léčby | 58 |
| Přerušovaná hormonální terapie..... | 59 |
| VIII. ZÁVĚR | 61 |
| IX. LITERATURA | 62 |
| X. PŘÍLOHY | 79 |

Použité zkratky

3D-CRT – trojrozměrná konformní radioterapie

ADC – aparentní difúzní koeficient

AP – předozadní směr

AR – androgenní receptor

ASCO – American Society of Clinical Oncology

ASTRO – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

bDFS – biochemical disease free survival, přežití bez biochemického relapsu

BEV – beam's eye view, pohled z perspektivy svazku záření

BF – biochemical failure, biochemický relaps

CT – computed tomography, počítačová tomografie

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, obecná kritéria pro hodnocení nežádoucích účinků

CTV – clinical target volume, klinický cílový objem

DCE-MRI – dynamic contrast enhanced MRI, magnetická rezonance s dynamickým kontrastem

DFS – disease free survival, přežití bez nemoci

DHT – dihydrotestosteron

DM – distant metastases, incidence vzdálených metastáz

D_{mean} – střední dávka

DRE – digitální rektální vyšetření

DRR – digitally reconstructed radiograph, digitálně rekonstruovaný rentgenogram

DSM – disease specific mortality, úmrtnost na danou nemoc

DVH – dose volume histogram, dávkově objemový histogram

DWI – diffusion weighted imaging, difúzně vážené zobrazení

ECE – extrakapsulární extenze

eMRI – magnetická rezonance s endorektální cívkou

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

EPID – electronic portal imaging device, elektronický portálový zobrazovací systém

f/t PSA – free/total prostate specific antigen, poměr volného a celkového prostatického specifického antigenu

FC-LENT - Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale, škála pro hodnocení pozdních účinků na zdravé tkáně – modifikace dle Fox Chase Cancer Center

FDG – fluorodeoxyglukóza

GI - gastrointestinální

GS – Gleasonovo skóre

GU – genitourinární

HDR brachyterapie – high-dose rate brachyterapie, brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem

HR – hazard ratio, poměr rizik

IGRT – image guided radiotherapy, obrazem řízená radioterapie

IMRT – intensity modulated radiotherapy, radioterapie s modulovanou intenzitou

LD – letální dávka

LE – life expectancy, očekávaná délka života

LENT-SOMA - Late Effects Normal Tissue Scale - Subjective, Objective, Management, Analytic, škála pro hodnocení pozdních účinků na zdravé tkáně – subjektivně, objektivně, zvládnání, analýza

LHRH – luteinizing hormon releasing hormon

LR – laterální směr

MLC – multileaf collimator, vícelistový kolimátor

MRI – magnetic resonance imaging, magnetická rezonance

MRSI – magnetic resonance spectroscopic imaging, magnetická rezonanční spektroskopie

OE – orchiektomie

PET – pozitronová emisní tomografie

PFS – progression free survival, čas do progresu

PMK – permanentní močový katetr

PSA – prostatický specifický antigen

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

SI – kraniokaudální směr

SIB – simultánní integrovaný boost

SV – semenné vajíčky

SVI – seminal vesicle invasion, invaze do semenných váčků

T1w – T1 weighted, T1 vážený

T2w – T2 weighted, T2 vážený

TRUS – transrektální ultrasonografie

USG - ultrasonografie

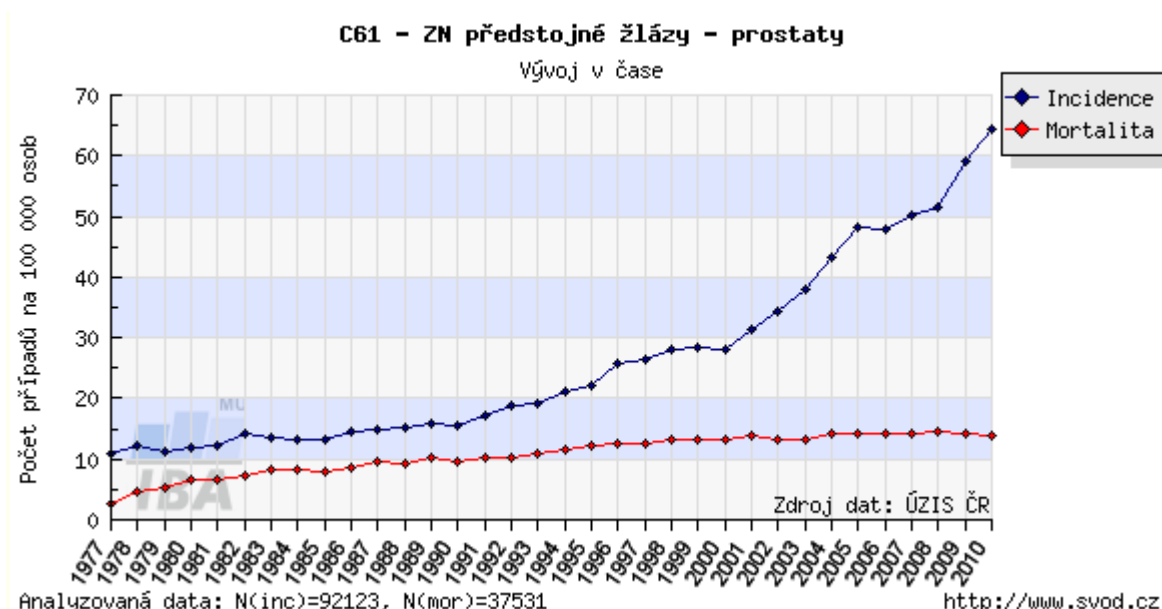
ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

I. Úvod

Epidemiologie

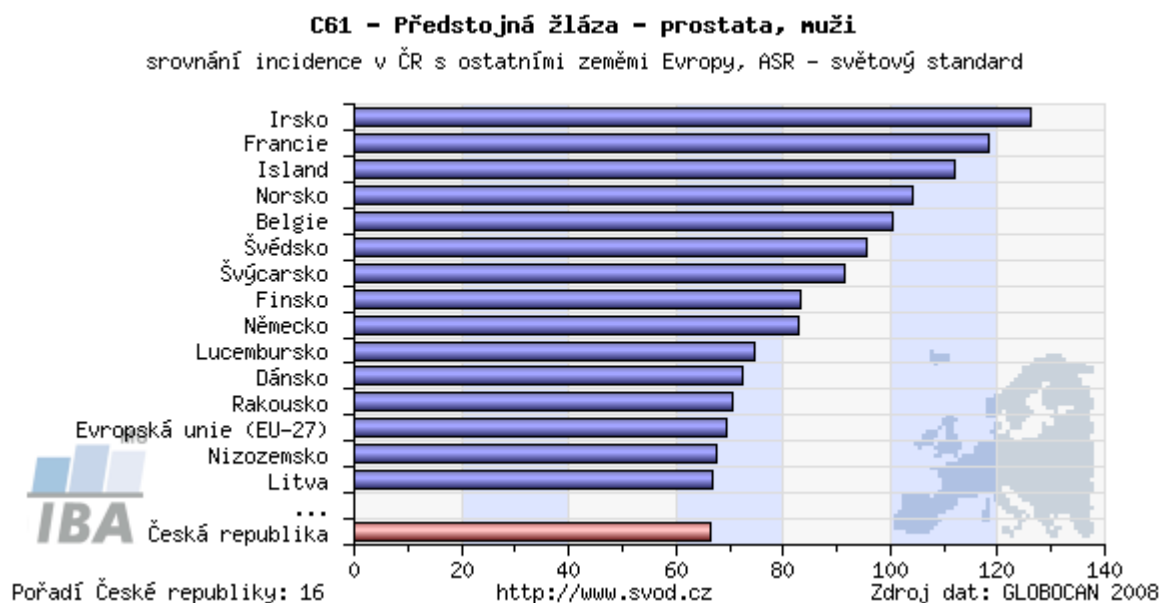
Karcinom prostaty patří stále mezi nejčastěji se vyskytující maligní tumory u mužů. Jeho incidence se podle údajů ÚZIS v České Republice za posledních deset let více než zdvojnásobila (v roce 2010 byl počet nových případů 6771, naproti tomu v roce 2000 jich bylo 2872) zatímco mortalita vzrůstá jen minimálně (1467 v roce 2010 oproti 1359 v roce 2000). V přepočtu na 100 000 osob činí incidence 57,45 v roce 2000 a 131,0 v roce 2010, mortalita 27,18 a 28,38 (Obr. 1). V přepočtu na světový standard je nárůst incidence menší (z 37,35 v roce 2000 na 74,14 v roce 2010), mortalita dokonce mírně poklesla (z 17,14 v roce 2000 na 14,33 v roce 2010). Medián věku v době diagnózy je ve skupině mužů 70-74 let.

Obr. 1. Časový vývoj hrubé incidence a mortality, přepočet na 100000 osob



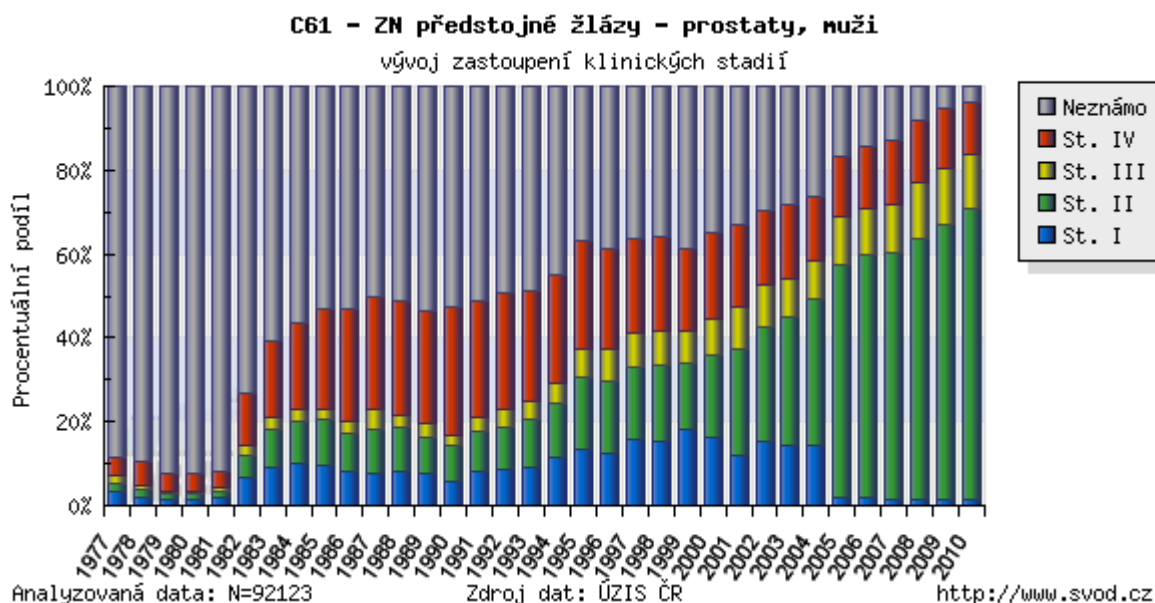
V celosvětovém měřítku stojí Česká Republika v incidenci karcinomu prostaty na 31. místě. Obecně je incidence vyšší v socioekonomicky vyspělých zemích, nejvyšší je popisována v oblasti Austrálie, Nového Zélandu a v západní Evropě, nejnižší je v oblasti Afriky a Asie. V Evropě stojí na čelním místě Irsko s incidencí 126,3 a Francie se 118,3 v přepočtu na světový standard. Česká Republika je s incidencí 66,6 na 16. místě (Obr. 2).

Obr. 2. Srovnání incidence karcinomu prostaty v evropských zemích

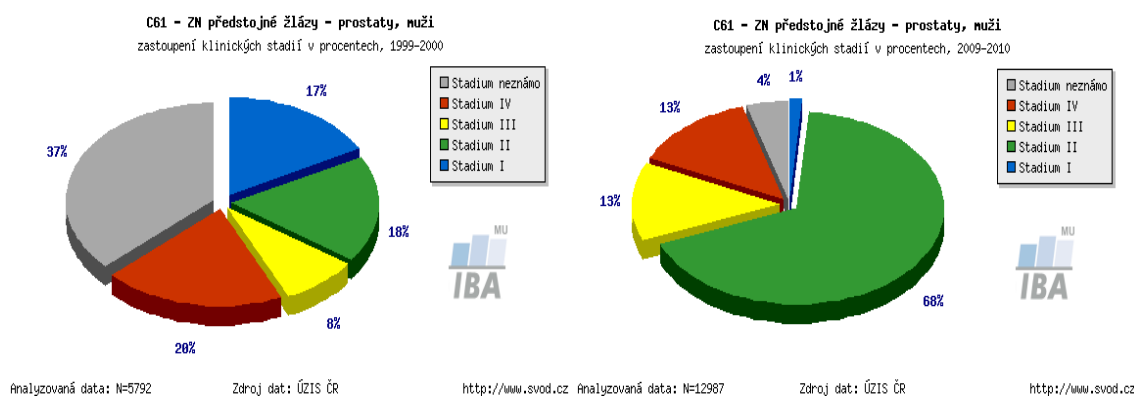


Nejčastěji diagnostikované klinické stadium karcinomu prostaty dle TNM klasifikace je v posledních letech stadium II, mírně přibývá III. stadií, významně ubylo neznámých, pouze mírně potom generalizovaných onemocnění stadia IV (Obr. 3 a 4). Pokles I. stadií od roku 2005 je dán změnou v hodnocení gradingu podle Gleasonova systému [31].

Obr. 3. Vývoj procentuálního zastoupení jednotlivých klinických stadií karcinomu prostaty



Obr. 4. Porovnání procentuálního zastoupení klinických stadií karcinomu prostaty v letech 1999-2000 a 2009-2010



Anatomie, histologie a fyziologie prostaty

Prostata je nepárová žláza o velikosti přibližně 3 x 4 x 2 cm, hmotnosti kolem 20 g, má tvar komolého kužele směřujícího základnou vzhůru. Baze prostaty těsně naléhá na hrdlo močového měchýře, apex směřuje ventrokaudálně, kde se opírá o

diaphragma urogenitale. Dělení na laloky je pouze anatomické, v průběhu života jednotlivé laloky srůstají a v dospělosti zcela splývají [21].

V klinické praxi se užívá dělení dle McNeala na 3 zóny:

1. periferní zóna zaujímá zhruba 70 % žlázy, obklopuje distální úsek prostatické uretry a vyrůstají zde asi tři čtvrtiny karcinomů
2. centrální zóna zaujímá 25 % žlázy, obklopuje prostatickou uretru v úrovni colliculus seminalis
3. tranzitorní zóna zaujímá zbylých 5 % a obklopuje proximální část prostatické uretry. Je místem vzniku benigní hyperplazie prostaty [83, 84, 85].

Jedná se o tuboalveolární žlázu složenou z 30-50 drobných žlázek ústících do prostatické části uretry v oblasti sinus prostaticus (rýha podél colliculus seminalis). Prostor mezi žlázami vyplňuje fibromuskulární stroma se snopci hladké svaloviny, zevní ohraničení tvoří vazivové pouzdro capsula prostatica, složené z vnitřní capsula propria a vnější capsula periprostatica, která je viscerálním listem pánevní fascie.

Epitel tuboalveolárních žláz je jednořadý až víceřadý cylindrický, tvar buněk závisí na sekreční aktivitě, hormonální stimulaci a věku. Kromě luminálních buněk se sekrečními granuly jsou při lamina basalis ještě buňky bazální, které jsou zdrojem obnovy epitelu. Mezi nimi jsou rozptýleny buňky intermediární a neuroendokrinní, jejichž význam v prostatě není plně objasněn. Charakteristickým znakem luminálních buněk je produkce prostatického specifického antigenu (PSA), glykoproteinu s proteolytickou aktivitou, jehož sérové hladiny korelují s objemem žlázy a do značné míry i s objemem tumoru.

Prostata produkuje tekutý bezbarvý sekret, jenž tvoří 15-30 % objemu ejakulátu. Sekret má kyselé pH, obsahuje zinek, který ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě, kyselinu citronovou, která slouží v podobě citrátů jako pufr, spermin a spermidin ovlivňující motilitu spermií, prostaglandiny stimulující svalovinu dělohy a pohyb spermií, proteázy způsobující řidnutí ejakulátu (PSA), kyselou fosfatázu a imunoglobuliny [21].

Prostata stejně jako ostatní mužské pohlavní žlázy je senzitivní na testosteron. Ten je z více jak 90 % tvořen v Leydigových buňkách varlete, asi 5 % je ho tvořeno v kůře nadledvin. Působením enzymu 5 α -reduktázy vzniká v prostatické buňce z testosteronu účinnější dihydrotestosteron (DHT), který se váže na androgenní receptory (AR) v cytoplasmě prostatických buněk. Po přenosu komplexu DHT-AR do

jádra dochází k vazbě na specifické sekvence DNA, zahájení proteosyntézy a replikace buněk. V sekrečních buňkách vede stimulace testosteronem k produkci prostatické tekutiny, ve stromálních buňkách k parakrinní sekreci růstových faktorů.

Histopatologie

Histologicky se ve většině případů jedná o adenokarcinom, který vychází z luminálních buněk žlázových acinů (acinární adenokarcinom), vzácněji z buněk prostatických vývodů (duktální karcinom). Méně časté varianty karcinomu jsou mucinózní, z prstenčitých buněk, sarkomatoidní, neuroendokrinní, dlaždicobuněčný, adenosquamózní a další. Klasický adenokarcinom je hormonálně dependentní nádor, který pro svůj růst vyžaduje stimulaci DHT. Méně časté varianty adenokarcinomu bývají hormonálně refrakterní. Další epitelové tumory, mesenchymové tumory a lymfomy prostaty jsou vzácné, primárně hormonálně refrakterní.

Stupně diferenciací jsou u tumorů prostaty charakterizovány Gleasonovým skóre (GS), to je tvořeno součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů diferenciací, může tedy nabývat hodnot od 2 do 10. Nová modifikace Gleason gradingu z roku 2005 [34] vedla ke zlepšení korelace nálezů mezi punktáty a resekáty z 58 % na 72 %. Došlo také k obecnému posunu k vyšším hodnotám GS a tím k vyšším stadiím, neboť v punktátech se již zcela výjimečně popisuje Gleason grade 1 a 2, výsledné GS z biopsie je tedy nejčastěji 3+3 a 3+4, tedy grade 2-3, který posouvá diagnózu do II. klinického stadia [52].

Klinický obraz a vyšetřovací metody

Počáteční stadia jsou většinou asymptomatická. Lokální, lokoregionální a celkové příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokální symptomy mohou mít podobu mikčních obtíží, makroskopické nebo mikroskopické hematurie, může se objevit hemosperma, subileózní až ileózní stav při lokálním prorůstání do rekta, erektilní dysfunkce či priapismus.

Lokoregionální příznaky se projeví útlakem pánevních struktur při masivní lymfadenopatii, nejčastěji jako hydronefróza. Může se objevit trombóza pánevních cév či bolesti z útlaku nervových pletení.

Celkové symptomy jsou nespecifické. Patří mezi ně únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie, bolesti při kostních metastázách, patologické fraktury, cytopenie při útlaku kostní dřeně – nejčastěji anémie, která vzniká nejen na podkladě útlaku kostní dřeně ale i krevních ztrát nebo metabolických změn provázejících nádorové onemocnění (anémie chronických chorob), hyperkalcémie (při kostních metastázách), vzácně diseminovaná intravaskulární koagulace či jiné paraneoplastické syndromy, které ale spíše provází vzácnější histologické varianty adenokarcinomu.

Vyšetřovací metody užívané ke stanovení diagnózy a stagingu zahrnují kromě nezbytné biopsie prostaty digitální rektální vyšetření (DRE), stanovení PSA, transrektální ultrasonografii (TRUS), transabdominální ultrasonografii (USG) nebo CT břicha a pánve, scintigrafii skeletu a pro plánování radioterapie potom magnetickou rezonanci (MRI) či MR spektroskopii (MRSI).

Význam vyšetření per rektum poklesl se zavedením vyšetřování PSA. Důvodem jeho opomíjení je poměrně nízká sensitivita a specifita. Sensitivita DRE je významně závislá na hodnotách PSA, při hodnotách pod 3 µg/l je pouhých 20 %, při hodnotách PSA nad 3 µg/l se zvyšuje na 46 %. Specifita vyšetření je nezávislá na hodnotách PSA a pohybuje se nad 83 % [139]. Kombinací obou metod se zvyšuje šance na záchyt tumoru, proto by DRE mělo být nadále používáno v rámci časné detekce spolu s PSA [44]. Navíc 17 – 31 % tumorů se najde u mužů, kteří mají normální hodnotu PSA [16, 101, 139].

Prostatický specifický antigen byl izolován z prostatické tkáně poprvé v roce 1979 [157]. Jedná se o glykoprotein přítomný v prostatické tkáni i v séru, který se od osmdesátých let využívá k primodiagnostice karcinomu prostaty a sledování pacientů po léčbě [142, 156]. Lze ho detekovat i v mimoprostatických tkáních, ale celkově činí toto množství méně než 1 % celkového množství PSA u zdravého muže [100]. Prokazatelný je i u žen, kde ho lze využít k diagnostice hyperandrogenismu u syndromu polycystických ovárií [154]. Za „normální“ u mužů pod 70 let jsou považovány hodnoty od 0,4 do 4,0 µg/l, ale ani v tomto rozmezí není výskyt karcinomu prostaty vzácný. Při hodnotách 0-0,5 µg/l se najde karcinom u 6,6 % mužů, v rozmezí 0,6-1,0 µg/l u 10 %, 1,1-2 µg/l u 17 %, 2,1-3 µg/l u 23,9 % a v

rozmezí 3,1-4 $\mu\text{g/l}$ u 26,9 % [144]. Neexistuje tedy žádný bezpečný limit, pod kterým by riziko tumoru bylo vyloučeno.

Ve snaze zvýšit senzitivitu vyšetření PSA se objevuje několik modifikací – isoformy PSA, věkově specifické rozmezí, PSA denzita (poměr sérového PSA k velikosti prostaty dle TRUS), PSA velocita (roční nárůst PSA v absolutní hodnotě), zdvojovací čas PSA, z nichž ale žádná nemá v klinické praxi větší význam pro diagnostiku. Jediný koncept, který je široce rozšířen a využíván je poměr volného a celkového PSA (free/total PSA, f/t PSA), který pomáhá rozlišit pacienty s karcinomem od pacientů s benigní hyperplazií a hodnotami PSA v rozmezí 4-10 $\mu\text{g/l}$. Při poměru f/t PSA $< 0,1$ je četnost pozitivních biopsií 56 %, kdežto při poměru f/t PSA $> 0,25$ je to pouze 8 % [15]. Při hodnotách PSA nad 10 $\mu\text{g/l}$ a při sledování pacientů s již známým karcinomem není poměr f/t PSA klinicky užitečný.

Z grafických zobrazovacích metod cílených na prostatu je možné využít TRUS, který se ovšem pro diagnostiku či časnou detekci příliš nehodí zejména z důvodu nízké specificity. Uplatňuje se ale při provádění biopsií, je-li patrna suspektní hypoechogenní léze. Cílená biopsie ovšem nenahrazuje biopsii systematickou. Sensitivita vyšetření je 86 %, je schopno zachytit asi 10 % nálezů při normálním DRE, ovšem specificita se pohybuje pouze kolem 40 %, vykazuje více falešně pozitivních výsledků než správně pozitivních [16, 61, 139]. Pro stanovení T stadia nebyl prokázán žádný benefit oproti prostému rektálnímu vyšetření [138], výsledek je značně závislý na provádějícím lékaři.

Významným pokrokem v zobrazení prostaty je využití magnetické rezonance. Zvláště magnetická rezonance s endorektální cívkou (eMRI) umožnila lepší identifikaci lokálního nálezu [81]. Oproti TRUS má eMRI spíše tendenci k nadhodnocení stadia, umožňuje ale s vyšší senzitivitou detekci extrakapsulárního postižení (ECE) a invaze do semenných váčků (SVI) [82]. Kromě T2w (struktura prostaty, infiltrace okolí) a T1w (postižení pánevních uzlin, krvácení po biopsii) vážených sekvencí se využívá při zobrazení prostaty i difúzně vážených obrazů (DWI), které poskytují informace o lokální mikrostruktuře a difúzním pohybu molekul vody. Ten se kvantifikuje pomocí aparentního difúzního koeficientu (ADC). U karcinomu je difúze vody snižená, což koreluje se sníženou hodnotou ADC. MRI s dynamickým kontrastem (DCE-MRI) je další možností funkčního zobrazení, které využívá T1w sekvence s následným dynamickým opakováním téže sekvence po rychlé aplikaci kontrastní látky s

gadolinium. Zobrazí se rozdíly v prokrvení, které mohou být hodnoceny kvalitativně (pouze vizuálně) nebo semikvantitativně či kvantitativně za využití dalšího softwarového zpracování obrazu. Dalším pokrokem je MR spektroskopie, která kromě signálu vody a lipidů detekuje metabolické signály, zde konkrétně se hodnotí poměr cholinu a kreatininu k citrátu, který je u nádorových buněk prostaty vyšší. Kombinací T2w MRI s funkčními zobrazeními se zvyšuje senzitivita a specifita tohoto vyšetření. Kombinací T2w MRI a MRSI je možné zvýšit senzitivitu na 95 % a specifitu na 91 % [38, 46, 136].

Riziko postižení lymfatických uzlin se zvyšuje s rostoucím PSA, vyšším stadiem a horší diferenciací tumoru [114]. Pomocí nomogramů je možné odlišit pacienty s rizikem postižení uzlin < 10 %, u nichž je možné vynechat došetřování lymfatických uzlin před plánovanou kurativní léčbou, zejména pak lze vynechat invazivní vyšetření pomocí radikální lymfadenektomie [33, 51, 104]. Jedná se zejména o pacienty s tumorem T2 a méně, PSA < 20 µg/l a GS ≤ 6 [51]. Radikální lymfadenektomie je stále nejspolehlivější diagnostickou metodou. Měla by být provedena extenzivní pánevní lymfadenektomie s minimálně deseti odebranými uzlinami. Vyšetření sentinelové uzliny zatím ještě není standardem. Co se týče zobrazovacích metod, je CT i MRI pro stanovení postižení uzlin nedostačující. Pozitivita se hodnotí na základě velikosti a tvaru uzlin, přičemž vyšetření zachytí uzliny od velikosti cca 5 mm. Senzitivita CT je pouhých 0,42, MRI 0,39 [56]. Pravděpodobnost pozitivního nálezu u asymptomatického pacienta s nově diagnostikovaným karcinomem a PSA < 20 µg/l je asi 1 % [38]. Podobně nelze k vyšetření doporučit ani PET/CT [58, 124].

Ke stanovení M stadia je vzhledem k riziku diseminace do kostí nejvíce využívána scintigrafie skeletu s technecium difosfonátem. U pacientů s dobře nebo středně diferencovaným karcinomem a PSA < 20 µg/l je možné ji v rámci stagingu vynechat, neboť postižení skeletu je při těchto parametrech málo pravděpodobné (negativní prediktivní hodnota 99,7 %) [62, 73]. Ostatní zobrazovací metody jsou využívány pouze cíleně, je-li přítomna symptomatologie budící podezření z diseminace. Je možné využít PET s ¹⁸F-cholinem, jeho senzitivita je ale výrazně závislá na hladině PSA, při PSA < 1 µg/l pouze 20 %, při PSA > 5 µg/l 81,8 % [109]. Podobně se chová i ¹¹C-cholin [39]. Využití ¹⁸F-FDG je omezené pro nízkou senzitivitu. Lepších výsledků v detekci metastatického onemocnění je možné dosáhnout použitím ¹⁸F-NaF

PET/CT, sensitivita vyšetření je 93 %, specificita ovšem pouze 54 % [119]. Ve zmíněné studii byl porovnáván s ^{18}F -cholin PET/CT, jehož senzitivita byla 85 % a specificita 91 %, přičemž jako referenční vyšetření byla použita magnetická rezonance. Celková správnost vyšetření byla 81 % vs. 87 %, oproti 61 % při použití celotělové scintigrafie, jejíž sensitivita byla 51 % a specificita 82 % [119]. Použitím ^{18}F -NaF PET/CT lze hodnotit dynamiku vývoje postižení skeletu při terapii, neboť míra akumulace přímo ukazuje na osteoblastickou aktivitu [119].

Terapie

V současné době existují kromě aktivního sledování tři standardní metody užívané k aktivní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty – radikální prostatektomie, zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie. Toho času neexistuje randomizované srovnání těchto tří metod, komparativní studie vycházejí pouze z retrospektivních údajů. Všechny rozsáhlé studie porovnávající radikální prostatektomii, zevní radioterapii s dávkou nad 70 Gy, resp. 72 Gy a permanentní intersticiální brachyterapii potvrzují stejné výsledky biochemické kontroly [68, 69, 117]. Při použití zevní radioterapie s dávkou nižší než 70 Gy jsou výsledky zevního ozáření horší [24, 69]. Obecně lze shrnout, že u pacientů s časným karcinomem prostaty (T1, T2) jsou výsledky radikální prostatektomie a zevní radioterapie adekvátní dávkou srovnatelné, liší se spektrem svých komplikací. U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem se zdá, že lepších výsledků lze dosáhnout kombinací zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie [24, 45, 110]. Významné jsou ovšem i rozdíly v ceně léčby, nejvyšší jsou náklady na kombinovanou léčbu zářením [18]. I to je důvodem, proč se stále více uplatňuje kromě aktivní léčby i odložená terapie čili aktivní sledování nebo watchful waiting. Kromě ekonomického hlediska jsou samozřejmě i důvody medicínské, a to značný rozdíl mezi incidencí a mortalitou, vysoká komorbidita pacientů a vysoký počet léčených pacientů nutných k záchraně 1 života. Proto je u pacientů s nízkým rizikem a life expectancy (LE) menší než 10 let a pacientů s velmi nízkým rizikem doporučenou léčebnou strategií watchful waiting, u pacientů s nízkým rizikem a LE větším než 10 let a pacientů středního rizika s LE pod 10 let je aktivní sledování možností volby [95].

II. Radioterapie

Karcinom prostaty patří mezi relativně radiorezistentní tumory, kde zlepšení klinických výsledků je možné dosáhnout zvyšováním dávky záření dodané do cílového objemu. Prostá eskalace dávky je ovšem limitována rostoucí toxicitou gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU). Dávkovou závislost karcinomu prostaty potvrzují data z radiobiologických studií [74] i údaje z retrospektivních a ze čtyř prospektivních randomizovaných studií [3, 26, 47, 115, 158, 171].

Zelevsky a kol. referovali v roce 1998 o výsledcích studie s ozářením trojrozměrnou konformní radioterapií (3D-CRT) dávkou 64,8; 70,2; 75,6 a 81 Gy. Ve skupinách s dávkou 75,6 a 81 Gy bylo dosaženo nadiru PSA < 1 ng/ml u 90 % pacientů, zatímco ve skupinách s dávkou 70,2 Gy to bylo pouze u 76 % a dokonce pouze 56 % při dávce 64,8 Gy. U pacientů se středním a vysokým rizikem se významně prodloužilo přežití bez PSA relapsu při dávce záření nad 75,6 Gy ($p < 0,05$) [168].

Ve studii z M. D. Anderson byly hodnoceny výsledky radioterapie u 301 pacienta stadia T1b-T3, kteří byli ozáření dávkou 70 Gy vs. 78 Gy. V šesti letech bylo bez známek relapsu 64 % vs. 70 % ($p = 0,03$). U pacientů s PSA nad 10 ng/ml byl efekt navýšení dávky nejvyšší, nepřítomnost relapsu 43 % vs. 62 % ($p = 0,01$). Nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití, ale nepřítomnost metastáz byla opět četnější u pacientů s PSA nad 10 ng/ml ozářených vyšší dávkou (88 % vs. 98 %, $p = 0,056$). Daní za vyšší efekt eskalované dávky bylo zvýšení chronické rektální toxicity druhého a vyššího stupně z 12 % na 26 %. Chronická GU toxicita byla v obou skupinách stejná [115]. Aktualizované výsledky při mediánu sledování 8,7 let potvrdily efektivitu vyšší dávky. Pacientů bez relapsu bylo 59 % ve skupině ozářených dávkou 70 Gy vs. 78 % ve skupině ozářených 78 Gy ($p = 0,004$). Mezi pacienty s PSA nad 10 ng/ml byl efekt významnější, 39 % vs. 78 % ($p = 0,001$). Klinický relaps se vyskytoval prakticky u poloviny pacientů s vyšší dávkou (15 % vs. 7 %) a dvojnásobek pacientů ozářených pouze 70 Gy zemřelo na karcinom prostaty nebo žije s recidivou [67]. S mediánem sledování 9 let bylo vyhodnoceno ještě riziko úmrtí na karcinom prostaty. Pacienti s vysokým rizikem nebo PSA nad 10 ng/ml, kterým bylo v době léčby méně než 70 let, umírali na karcinom prostaty téměř 3x častěji než z jiné příčiny, pokud byli ozáření dávkou 70 Gy. U pacientů ozářených

dávku 78 Gy bylo častější úmrtí z jiné příčiny. Pacienti starší 70 let umírali na karcinom prostaty stejně často jako z jiných příčin, byli-li ozáření dávkou 70 Gy. Ti, kteří byli ozáření dávkou 78 Gy během 10 let na karcinom prostaty nikdy neumírali [66].

V Holandské randomizované studii bylo 669 pacientů stadia T1b-T4 s PSA \leq 60 ng/ml randomizováno do ramene s dávkou 68 Gy nebo 78 Gy. Mezi oběma rameny nebyl pozorován rozdíl v přežití bez klinického relapsu nebo v celkovém přežití. Přežití bez biochemického relapsu bylo v 7 letech při mediánu sledování 70 měsíců vyšší ve skupině ozářené vyšší dávkou, a to v závislosti na definici relapsu. Při užití ASTRO definice (tři po sobě následující vzestupy PSA) to bylo 54 % vs. 47 %, při užití Phoenix definice (PSA vyšší než hodnota nadiru + 2 ng/ml) 56 % vs. 45 %. Chronická GU toxicita byla v obou ramenech stejně častá, chronická GI toxicita G2 a vyšší byla v 7 letech signifikantně vyšší v rameni s eskalovanou dávkou [3]. Aktualizovaná data z roku 2013, kdy medián sledování činil 110 měsíců, prokázala opět rozdíl v přežití bez biochemického a/nebo klinického relapsu (HR 0,8) a v četnosti lokálních recidiv (HR 0,5), tj. o 20 % a 50 % méně zmíněných událostí v rameni s eskalovanou dávkou. Opět nebyl prokázán rozdíl v přežití bez klinického relapsu, úmrtí na karcinom prostaty a celkovém přežití [49].

Studie MRC RT01 hodnotila 843 pacientů stadia T1b-T3a s PSA \leq 50 ng/ml, kteří byli randomizováni do ramene s dávkou 74 Gy vs. 64 Gy. Při mediánu sledování 5,2 let bylo přežití bez progresu 71 % vs. 60 %. Chronická GI toxicita 2. a vyššího stupně byla pozorována u 33 % vs. 24 % pacientů, rozdíl v chronické GU toxicitě nebyl prokázán [26]. Při mediánu sledování 10 let bylo celkové přežití v obou skupinách shodné, a to 71 %. Přežití bez biochemické progresu bylo 43 % vs. 55 % ve prospěch eskalované dávky [25].

Poslední z prospektivních randomizovaných studií s eskalací dávky zařadila 392 pacientů stadia T1b-T2b s PSA \leq 15 ng/ml, kteří byli ozáření dávkou 70,2 Gy vs. 79,2 Gy dodanou kombinací fotonového záření v dávce 50,4 Gy a boostu pomocí protonového záření. Medián sledování byl 5,5 let, přičemž biochemická i lokální kontrola byla lepší ve skupině s eskalovanou dávkou, konkrétně 80,4 % vs. 61,4 % mužů bylo bez biochemické progresu; 67,2 % vs. 47,6 % bylo bez prokázané lokální

recidivy. Toxicita třetího stupně byla v obou skupinách srovnatelná, pozdní GI toxicita 2. stupně byla ovšem s vyšší dávkou více než dvojnásobná (17 % vs. 8 %) [171].

Ze všech prospektivních randomizovaných studií vyplývá jednoznačný vliv dávky na biochemickou kontrolu karcinomu prostaty u všech rizikových skupin. Pouze ve skupině se středním rizikem ve studii M. D. Anderson nebyl prokázán efekt u pacientů s PSA menším než 10 ng/ml. V téže studii bylo ale již prokázáno snížení rizika distančních metastáz u pacientů s vysokým rizikem – 96 % vs. 83 % pacientů bez diseminace [67]. V žádné z prospektivních studií nebylo prokázáno zlepšení celkového přežití. Retrospektivní data poukazují též na signifikantní snížení výskytu distančních metastáz [170].

Možnosti, jak dodat co nejvyšší dávku záření do cílového objemu jsou u karcinomu prostaty dvě – zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie, případně jejich kombinace. Co se týče kvality záření u teleradioterapie, je možné ozáření fotony i protony. Co se týká techniky ozařování, bude se další text zabývat pouze modernějšími konformními metodami, které umožňují ozáření eskalovanou dávkou, na rozdíl od konvenční radioterapie, při níž by toxicita vyšší dávky byla již neúnosná. Nutno dodat, že suprakonvenční dávky je možné aplikovat pouze díky přesnější definici cílového objemu s využitím moderních zobrazovacích metod, ať už se jedná o kvalitní obraz CT a eskalaci dávky na celou prostatu pomocí simultánního integrovaného boostu [28] nebo využití MRI k definici tumoru a cílenému boostu na tumor. U radioterapie lůžka prostaty není role MRI zatím zcela jasná, ale zdá se, že by též mohla vést ke zlepšení definice CTV a snížení toxicity [132].

Zevní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) se rozvinula díky zavedení CT do klinické praxe v 70. letech 20. století. Zobrazení pomocí CT poskytuje trojrozměrný model organismu a umožňuje přesnou lokalizaci cílového objemu i rizikových struktur v jednotlivých řezech CT. Díky novým 3D plánovacím systémům, které umožňují pohled z perspektivy svazku záření (beam's eye view, BEV) a generování

rentgenogramů na základě digitální rekonstrukce CT obrazu (digitally reconstructed radiograph, DRR) se v 80. a hlavně 90. letech 20. století konformní radioterapie rozšířila do klinické praxe [42, 43].

U karcinomu prostaty byla konformní technika poprvé použita v roce 1987 na Michiganské univerzitě [127], v České Republice ve FN Hradec Králové v roce 1997.

Radioterapie s modulovanou intenzitou a obrazem řízená radioterapie

Další eskalace dávky byla možná díky zavedení radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) v 90. letech 20. století a následně obrazem řízené radioterapie (IGRT). IMRT umožňuje lepší distribuci dávky v prostoru než 3D-CRT, zejména u objemů konkávního tvaru, což ji předurčuje právě k využití u karcinomu prostaty. Díky lepšímu tvarování svazku záření a významnému poklesu dávky na okrajích cílového objemu dochází k dalšímu šetření okolních zdravých tkání. Kromě eskalace celkové dávky umožňuje IMRT aplikaci simultánního integrovaného boostu (SIB), to znamená, že je během jedné frakce možné ozářit různé cílové objemy rozdílnou dávkou. Odpadá tak prodloužení celkové doby léčby při postupném zmenšování cílových objemů.

V klinické praxi se uplatňují buď statické techniky – s vícelistovým kolimátorem (MLC), který je statický (pak se jedná o techniku mnoha statických polí) nebo dynamický, jehož lamely se pohybují v průběhu ozáření příslušného pole – nebo techniky rotační, což je sekvenční kyv a tomoterapie. Při sekvenčním kyvu je ozařován objem o tloušťce 2 cm s následným přesným posunem stolu longitudinálně. Tomoterapie je variantou IMRT, která využívá rotujícího ramene lineárního urychlovače a pohybujícího se stolu. Na gantry urychlovače je umístěno i CT, což umožňuje verifikaci zaměření v reálném čase. Při ozáření rotuje gantry a současně se pohybuje nemocný se stolem v longitudinální ose.

Pro porovnání konformní radioterapie a IMRT prostaty neexistuje prospektivní randomizovaná studie, pomineme-li data z holandské studie s eskalací dávky na 78 Gy, kde ale porovnání obou metod nebylo primárním cílem. Podskupina ozářená do 78 Gy technikou 3D-CRT se sekvenčním boostem nebo IMRT se simultánním integrovaným boostem (SIB) čítá pouze 78 pacientů, u nichž akutní GI toxicita \geq G2 byla 61 % pro 3D-CRT versus 20 % pro IMRT. Pro chronickou toxicitu byl sice výskyt v rameni IMRT nižší (toxicita \geq G2 21 % versus 37 %, toxicita G3 0 % versus 7 %),

ale ne statisticky významně [2]. Staffurth v roce 2010 publikoval souhrnný článek porovnávající IMRT s konformním ozářením mimo jiné i u karcinomu prostaty. Vyhodnoceno bylo 26 studií. Biochemická kontrola byla hodnocena v pěti z nich a kromě jedné studie porovnávající ozáření 75,6 Gy vs. 68,4 Gy [153] zde nebyly potvrzeny rozdílné výsledky v biochemickém relapsu při ozáření IMRT nebo 3D-CRT. Toxicita byla hodnocena ve 14 studiích, 7 z nich prokázalo a 7 z nich neprokázalo statisticky signifikantní snížení pozdní GI toxicity. Ve 4 studiích z každé skupiny byl ale větší ozařovaný objem nebo vyšší dávka u pacientů ozářených technikou IMRT. Medián incidence \geq G2 pozdní GI toxicity byl 6 % ve skupině IMRT vs. 15 % ve skupině ozářených 3D-CRT. Signifikantní rozdíly v chronické GU toxicitě byly pouze v jedné studii, a to 20 % při dávce 81 Gy aplikované pomocí IMRT vs. 12 % při dávce 66-75,6 Gy aplikované pomocí 3D-CRT [169]. Medián incidence \geq G2 chronické GU toxicity byl 18 % (0-43 %) ve skupině IMRT vs. 21 % (1-45 %) ve skupině 3D-CRT [141].

První klinickou zkušenost u pacientů s karcinomem prostaty přinesli Zelefsky a kol. v roce 2000 [164]. Ti porovnávali ozáření dávkou 81 Gy technikou 3D-CRT nebo IMRT. Akutní a chronická genitourinární toxicita se v obou skupinách příliš nelišila, ale riziko akutní i chronické rektální toxicity ve dvou letech bylo významně nižší ve skupině IMRT oproti 3D-CRT (2 % vs. 10 %, $p < 0,001$) [164].

V České Republice byla radioterapie s modulovanou intenzitou poprvé použita ve FN Hradec Králové v roce 2002, a to právě u pacienta s karcinomem prostaty. Výsledky souboru 112 nemocných z FNHK ozářených IMRT publikovali při mediánu sledování 3 roky Odrážka a kol. Porovnání souboru s radioterapií 3D-CRT ukázalo, že i přes vyšší aplikované dávky zůstává stejná incidence toxicity gastrointestinální i genitourinární [96]. Pětileté přežití bez klinického relapsu bylo u 233 pacientů ozářených do roku 2007 ve FNHK 100 %, 99 % a 95 % pro nízké, středně a vysoce rizikový karcinom prostaty [98].

Intersticiální brachyterapie

Intersticiální brachyterapie může být použita jak samotná, tak v kombinaci se zevním ozářením. Přímé porovnání radikální prostatektomie s intersticiální brachyterapií u pacientů nízkého rizika bohužel není dostupné pro nedostatečný nábor pacientů do

plánované studie. Porovnání se zevním ozářením je zatím pouze retrospektivní. Analýzu biochemické kontroly a celkového přežití při léčbě samotným zevním ozářením, kombinaci zevního ozářením s permanentní brachyterapií nebo high-dose rate (HDR) brachyterapií publikovali v roce 2009 Pieters a kol. [110]. Pacienti s kombinovanou léčbou měli signifikantně lepší biochemickou kontrolu i celkové přežití. V randomizované studii s eskalací dávky pomocí HDR brachyterapie bylo léčeno 218 pacientů samotným zevním ozářením v dávce LD 55 Gy ve 20 frakcích á 2,75 Gy nebo kombinací zevního ozářením LD 34,75 Gy ve 13 frakcích á 2,75 Gy a HDR brachyterapie 2 x 8,5 Gy. V kombinovaném rameni byla signifikantně lepší biochemická kontrola, celkové přežití ani závažná pozdní toxicita se nelišily [55]. Druhá z publikovaných randomizovaných studií zahrnovala 104 pacientů ozářených buď zevním ozářením LD 66 Gy ve 33 frakcích á 2 Gy, nebo kombinací zevního ozářením LD 40 Gy ve 20 frakcích á 2 Gy s boostem 35 Gy dodaným pomocí brachyterapie. Při mediánu sledování 8,2 let se biochemická nebo klinická recidiva vyskytovala u 61 % pacientů léčených samotným zevním ozářením vs. u 29 % léčených kombinací s brachyterapií [130]. Nedostatkem obou těchto studií je nízká dávka v rameni se samostatným zevním ozářením.

Nejpočetnější soubory pacientů s dlouhou dobou sledování jsou nemocní léčení intersticiální permanentní brachyterapií.

Potters a kol. prezentovali v roce 2008 výsledky léčby 1449 pacientů léčených implantací radioaktivních zrn buď samostatně, nebo v kombinaci se zevním ozářením. Doba sledování byla 12 let, medián 82 měsíců. Bez biochemického relapsu bylo 89 % pacientů s nízkým rizikem, 78 % pacientů středního rizika a 63 % pacientů s vysokým rizikem. Kombinace s hormonální terapií nebo zevním ozářením nebyla signifikantním prediktorem pro biochemickou kontrolu [118]. Obdobné výsledky stran biochemické kontroly byly publikovány v multicentrické retrospektivní studii hodnotící efekt terapie samotnou permanentní brachyterapií. Vyhodnoceno bylo 2693 pacientů z 11 pracovišť. Biochemická kontrola v 8 letech byla 82 %, 70 % a 48 % u pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem. Jediným kontrolovatelným faktorem, který se podílel na výsledku léčby, se ukázalo být pokrytí dostatečnou dávkou. Přežití bez PSA relapsu při D90 \geq 130 Gy bylo 93 % vs. 76 % při nižší D90 [167]. Relevantní výsledky o významu boostu pomocí brachyterapie a porovnání s teleterapií adekvátní dávkou by měla přinést studie RTOG 0815, která v současnosti probíhá.

Perspektivní metody radioterapie

Hypofrakcionační režimy

Radiobiologické studie ukazují, že karcinom prostaty má pravděpodobně nízkou hodnotu α/β (1-2 Gy), což znamená, že je citlivější na vyšší jednotlivou dávku. Nicméně ani radiobiologové nejsou v odhadu jednotní, jsou práce, které naopak odhadují α/β vyšší než 30 Gy [134]. Pokud ale platí rozšířená domněnka, že α/β je nízké, je to důvodem, proč by hypofrakcionované režimy s jednotlivou dávkou vyšší než 2 Gy mohly mít lepší léčebný efekt než režimy normofrakcionované. Pro zdravé tkáně znamená ovšem vyšší dávka na frakci vyšší riziko chronické toxicity. Dosavadní výsledky randomizovaných studií neprokázaly lepší protinádorový účinek. V metaanalýze hodnotící 2702 pacientů z devíti studií bylo stejné přežití bez relapsu při hypofrakcionaci jako při normofrakcionaci. Pacienti ozáření hypofrakcionačním režimem měli vyšší výskyt akutní GI toxicity, akutní GU toxicita a chronická GI i GU toxicita byly v obou režimech stejně časté [11].

Stereotaktická radioterapie

Stereotaktické ozáření využívá aplikace vyšších dávek v několika málo frakcích, a to pomocí lineárního urychlovače (s mikrokolimatorem), robotickým systémem CyberKnife nebo tomoterapií. Ve srovnání s IMRT je díky hypofrakcionaci možné dodat vyšší biologickou dávku při menším počtu frakcí. Z toho důvodu je léčba i méně finančně náročná. V ČR dostupný CyberKnife je zařízení kombinující malý lineární urychlovač s robotickým manipulátorem. Ozáření probíhá z desítek až stovek polí, které mohou jít z jakéhokoliv směru. Celé zařízení je doplněno o zobrazovací systém, který ověřuje správnost zaměření při každé změně pozice urychlovače a nastavení automaticky koriguje podle shody skeletu či implantovaných markerů [99]. V případě karcinomu prostaty se jedná spíše o experimentální léčbu lokalizovaného karcinomu prostaty nízkého a středního rizika. Celková dávka se pohybuje mezi 35-36,25 Gy, jednotlivá dávka 7-7,25 Gy. Léčba je podávána v 5 frakcích. Přežití bez biochemického relapsu se v dostupných studiích fáze I a II a retrospektivních studiích pohybuje od 78,3 do 100 %, medián sledování 4-60 měsíců. Vzhledem k vyšší

dodané biologické dávce lze očekávat vyšší riziko toxicity, zatím je ale popisováno jen malé procento G3 a G4 toxicity, zejména GU [133]. Data jsou ovšem zatím z malého počtu pacientů a s krátkou dobou sledování. Chybí také randomizovaná studie. Stereotaktické ozáření je také možné využít jako boost po ozáření IMRT. Objevují se i práce s ozařováním oligometastatických ložisek u hormonálně rezistentního karcinomu [7] nebo jako léčba oddalující zahájení hormonální terapie [6].

Protonová terapie

Protonová terapie využívá optimální fyzikální vlastnosti protonového záření, které při průchodu hmotou odevzdává většinu energie až na konci své dráhy. Za tímto maximem dochází k prudkému poklesu dávky, což vede k významnému šetření zdravých tkání za nádorovým ložiskem. V kombinaci s nižší integrální dávkou je nižší očekávané riziko sekundárních malignit než u fotonového záření, což předurčuje tuto techniku zvláště pro léčbu dětských pacientů [99]. U karcinomu prostaty je protonové záření využíváno samostatně nebo jako boost po ozáření IMRT fotony. Přestože lze očekávat přínos stran toxicity a zkrácení léčby, zatím byla dostatečně prokázána pouze stejná efektivita a bezpečnost jakou vykazují jiné moderní metody radioterapie [32]. Data z prospektivní studie s obrazem řízenou protonovou terapií s mediánem sledování 5,2 let při dávce ozáření 78-82 Gy vykazují přežití bez relapsu 99 %, 99 % a 76 % pro nízké, střední a vysoké riziko. GI toxicita G3 byla 1 % (resp. 0,5 % podle novější verze CTCAE), GU toxicita G3 byla 5,4 % (resp. 1 % podle novější verze CTCAE) [87].

Cílový objem

Doporučení pro zakreslení cílového objemu a rizikových orgánů při primární radioterapii karcinomu prostaty vydala v roce 2006 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). U pacientů nízkého rizika zahrnuje klinický cílový objem (CTV) samotnou prostatu. U pacientů středního rizika se doporučuje do CTV zahrnout 5 mm periprostatické tkáně a 1 cm semenných váčků (SV) z důvodu možného extraprostatického šíření a mikroskopického postižení SV. U pacientů s vysokým rizikem by to pak mělo být kromě 5 mm periprostatické tkáně ještě 2 cm

semenných váčků [8]. Na rozdíl od primární radioterapie není definice CTV pro ozáření lůžka prostaty po radikální prostatektomii tak jednotná. Existuje několik různých doporučení s významnými rozdíly v objemu výsledného PTV [146]. Zařazení lymfatických uzlin do cílového objemu u vysoce rizikových pacientů zůstává stále ne zcela jasné.

Efekt ozáření pánve zkoumaly 3 prospektivní randomizované studie. První z nich, RTOG 77-06 je již z roku 1988, kdy byly publikovány výsledky s mediánem sledování 7 let. Zahrnovala pacienty stadia A2 a B, kteří byli buď ozáření dávkou 65 Gy na samotnou prostatu, nebo dávkou 45 Gy na celou pánev s boostem 20 Gy na prostatu. Nebyl pozorován rozdíl v lokální kontrole, výskytu metastáz, přežití bez nemoci ani v celkovém přežití [4].

Obdobných výsledků dosáhla studie GETUG 01, která zahrnovala 444 pacientů stadia T1b-T3 N0 M0. Ti byli ozáření dávkou 66-70 Gy na samotnou prostatu nebo dávkou 46 Gy na celou pánev s boostem na prostatu. Při mediánu sledování 42 měsíců nebyl pozorován rozdíl v 5-letém přežití bez relapsu a celkovém přežití v obou skupinách pacientů celkově, ani v žádné rizikové kategorii [116].

Poslední studie, RTOG 9413 randomizovala 1323 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, PSA < 100 ng/ml a rizikem postižení lymfatických uzlin více než 15 %. Porovnávala ve 4 ramenech zároveň neoadjuvantní hormonoterapii s adjuvantní a ozáření samotné prostaty vs. ozáření celé pánve. První výsledky s mediánem sledování 5 let prokázaly signifikantně delší přežití bez progresu při ozáření celé pánve v kombinaci s neoadjuvantní hormonoterapií [121]. V subanalýze zabývající se závislostí přežití bez progresu na velikosti ozařovaného pole u pacientů léčených neoadjuvantní hormonoterapií bylo prokázáno přežití bez progresu 5,2 let u pacientů s ozářením celé pánve; 3,7 let při ozáření „mini pánve“ (pole velikosti 10x11 – 11x11 cm) a 2,9 let při ozáření samotné prostaty [122]. Při mediánu sledování 7 let ovšem nebyly potvrzeny rozdíly mezi neoadjuvantní a adjuvantní hormonoterapií ani mezi ozářením pánve a samotné prostaty. Pacienti s neoadjuvantní hormonoterapií a ozářením celé pánve měli v konečném srovnání stejné výsledky jako pacienti s ozářením samotné prostaty a adjuvantní hormonoterapií [72].

Kombinace ozáření a hormonální terapie

Vliv androgenní suprese na výsledky léčby byl a je vzhledem k hormonální závislosti karcinomu prostaty předmětem mnoha studií.

První z nich neprokázala zlepšení celkového přežití ani nádorově specifického přežití při hormonální terapii ve srovnání s pacienty bez léčby u mužů starších 66 let s karcinomem prostaty stadia T1-T2 [78]. V této studii bylo vyhodnoceno 19 271 mužů, kteří nepodstoupili žádnou lokální léčbu, 41 % z nich dostávalo primární androgenní deprivaci, ostatní byli léčeni konzervativně bez použití hormonální terapie. Doba sledování byla 10 let. Pouze v subanalýze ve skupině pacientů se špatně diferencovaným karcinomem a hormonální terapií bylo signifikantně lepší nádorově specifického přežití, ale bez změny celkového přežití oproti pacientům bez léčby.

Ve studii EORTC 30891 bylo randomizováno 985 pacientů stadia T1-4 N0-2 bez primární lokální léčby do skupiny s časnou nebo odloženou hormonální terapií. Při mediánu sledování 7,8 let měli pacienti s časným zahájením léčby signifikantně delší celkové přežití (7,4 vs. 6,5 roku), ale nebyly nalezeny rozdíly v počtu úmrtí na nádor a v době do rozvoje symptomů [145].

Přínos kombinace hormonální terapie s radioterapií prokázala randomizovaná studie SPCG-7/SFUO-3. Účastnilo se jí 875 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty T1b-T2 G2-3 nebo T3 s negativními uzlinami, kteří byli rozděleni do ramene se samotnou hormonální terapií v podobě 3 měsíců totální androgenní blokády následované podáváním flutamidu a do ramene, kde tatáž hormonální terapie byla kombinována s ozářením dávkou 70 Gy. Při mediánu sledování 7,6 let bylo v kombinovaném rameni signifikantně lepší přežití bez biochemického relapsu (74 % vs. 25 %), nádorově specifické přežití (88 % vs. 76 %) i celkové přežití (70 % vs. 61 %). V rameni s radioterapií byl logicky pozorován vyšší výskyt erektilní dysfunkce, striktury uretry, urgentního močení a močové inkontinence [160].

Podobně přínos přidání radioterapie prokázala studie Princess Margaret Hospital, která hodnotila 1205 pacientů s karcinomem prostaty T3-4 nebo T2 s PSA \geq 40 ng/ml

nebo T2 s PSA \geq 20 ng/ml a GS \geq 8. Ti byli randomizováni do ramene se samotnou celoživotní androgenní blokádou (bilaterální OE nebo aplikace LHRH analogu) a ramene s přidáním radioterapie v dávce 65-69 Gy na prostatu a semenné vajíčky s nebo bez ozáření pánevních lymfatických uzlin dávkou 45 Gy. Při mediánu sledování 7 let bylo celkové přežití ve skupině s radioterapií 74 % vs. 66 % ve skupině se samostatnou hormonální terapií. Pozdní toxicita překvapivě nebyla u pacientů ozářených významně vyšší než u pacientů bez ozáření [158]. Mason a kol. prezentovali v roce 2012 na ASCO Annual Meeting výsledky při mediánu sledování 8 let, které potvrdily benefit v celkovém přežití, snížení rizika úmrtí na nádor a pouze minimální nárůst chronické toxicity [80].

Přínos přidání hormonální terapie k radioterapii samotné prokázala randomizovaná studie RTOG 86-10. Hodnotila 456 pacientů stadia T2-4 s možným postižením LU a bez prokázaných distančních metastáz. Ti byli rozděleni do ramene se samotnou radioterapií 65-70 Gy a ramene s radioterapií v kombinaci s hormonální léčbou v podobě neoadjuvantního podání goserelinu a flutamidu po dobu dvou měsíců před ozářením a v průběhu ozáření. S mediánem sledování 6,7 let bylo prokázáno, že přidání hormonální terapie vedlo ke zlepšení lokální kontroly (42 % vs. 30 %), přežití bez biochemického relapsu (bDFS) (24 % vs. 10 %), přežití bez nemoci (DFS) (33 % vs. 21 %), snížení incidence distančních metastáz (DM) (34 % vs. 45 %), snížení počtu úmrtí na karcinom prostaty (DSM) (23 % vs. 31 %). Nejvíce z krátkodobé hormonální léčby profitovali pacienti s GS 2-6, kde bylo patrné zlepšení ve všech sledovaných parametrech včetně celkového přežití (70 % vs. 52 %). Naopak u pacientů s GS 7-10 nebylo prokázáno zlepšení přežití ani vyšší lokoregionální kontrola [112]. S mediánem sledování 10 let bylo prokázáno signifikantní zlepšení v počtu úmrtí na karcinom prostaty (23 % vs. 36 %), incidenci vzdálených metastáz (35 % vs. 47 %), přežití bez nemoci (11% vs. 3%) a v incidenci biochemického relapsu (65 % vs. 80 %). Rozdíl v celkovém přežití byl 43 % vs. 34 % s mediánem přežití 8,7 vs. 7,3 roky ve prospěch kombinované léčby, ale tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní [120].

Vliv na celkové přežití při přidání hormonální terapie k radioterapii hodnotila studie RTOG 94-08. V té bylo randomizováno 1979 pacientů stadia T1b-T2b s PSA nižším než 20 ng/ml. Hormonální terapie byla prakticky ve stejném rozsahu jako ve studii

RTOG 86-10. S mediánem sledování 9,1 roku bylo 10 leté celkové přežití 62 % v rameni kombinované léčby vs. 57 % v rameni samotné radioterapie. DSM klesla přidáním hormonální terapie z 8 % na 4 %, BF, DM a pozitivita rebiopsí po dvou letech byly též v menším počtu pacientů s kombinovanou léčbou. V další subanalýze dle rizika se ukázalo, že nejvyšší benefit měli pacienti středního rizika, u pacientů nízkého rizika nebylo zlepšení prokázáno [64].

Potvrzením účinnosti kombinované léčby vyvstávají další otázky – kdy a jakou hormonální terapii nejlépe podat a jak dlouho jí podávat.

Na otázku délky hormonální terapie přinesla určitý náhled Harvardská studie, která zahrnovala 206 pacientů středního a vysokého rizika, kteří byli léčeni samotnou radioterapií 70 Gy nebo radioterapií v kombinaci s 6 měsíců trvajícím totální androgenní ablací zahájenou 2 měsíce před ozářením. Při mediánu sledování 7,6 let bylo v kombinovaném rameni delší celkové i nádorově specifické přežití [22]. U pacientů s antiandrogenní léčbou trvajícím méně než 6 měsíců bylo riziko biochemického relapsu vyšší než u pacientů, kteří měli androgenní blokádu plných 6 měsíců [23].

Délkou neoadjuvantní terapie se zabývala studie TROG 9601. Bylo v ní randomizováno 818 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty stadia T2b-T4N0. Ti byli léčeni buď samotnou radioterapií v dávce 66 Gy ve 33 frakcích s ozářením prostaty a semenných váčků, nebo kombinací stejně provedené radioterapie s totální androgenní blokádou goserelinem a flutamidem trvajícím 3 nebo 6 měsíců, která byla zahájena 2 resp. 5 měsíců před ozářením. Při mediánu sledování 10,6 let měli pacienti léčení 3 měsíční androgenní blokádou nižší riziko PSA relapsu a lokální progresy oproti pacientům pouze ozářeným. Tato forma hormonální terapie neměla efekt na četnost distančních metastáz, úmrtnost na karcinom prostaty ani celkovou mortalitu. Hormonální blokáda trvajícím 6 měsíců kromě redukce biochemické a lokální progresy vedla i ke snížení rizika distančních metastáz, nádorově specifické mortality a celkové mortality ve srovnání se samotnou radioterapií [27].

Podobnou strukturu měla kanadská studie, kde k ozáření 66 Gy byla přidána neoadjuvantní hormonální terapie v délce 3 nebo 8 měsíců. Randomizováno bylo 378 pacientů, při mediánu sledování 6,6 let nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití a biochemické kontrole. Pouze u pacientů s vysokým rizikem bylo pozorováno delší DFS ve skupině s 8 měsíců trvající androgenní blokádou (71 % vs. 42 %) [20]. Dalším výsledkem z této studie je zjištění, že biochemická odpověď na hormonální terapii je prediktorem léčebné odpovědi. Pacienti s PSA $\leq 0,1$ ng/ml před zahájením radioterapie měli signifikantně delší bDFS než ti, kteří měli PSA $> 0,1$ ng/ml [1].

V dalších studiích bylo hodnoceno prodloužení hormonální terapie po předchozí neoadjuvantní a konkomitantní androgenní blokádě. Ve studii Quebec L-200 to bylo 325 pacientů stadia T2-T3, kteří po 5 měsících hormonální terapie před a v průběhu ozáření byli dále bez léčby nebo pokračovali v totální androgenní blokádě do 10 měsíců. Ve 4 leté biochemické kontrole zde nebyl pozorován žádný rozdíl [70].

Ve studii RTOG 92-02 bylo randomizováno 1554 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (T2c-T4). Všichni absolvovali 4 měsíce trvající neoadjuvantní a konkomitantní totální androgenní blokádu s podáním goserelinu a flutamidu, radioterapii 65-70 Gy a následně byli rozděleni do ramene s adjuvantním podáním goserelinu po dobu 2 let a ramene s observací. Pacienti s prodlouženou adjuvantní terapií LHRH analogem dosáhli zlepšení ve všech parametrech kromě celkového přežití. Měli lepší biochemickou kontrolu, lokální kontrolu, přežití bez nemoci, méně distančních metastáz. Podskupina pacientů s GS 8-10 dosáhla i lepšího celkového přežití (31,9 % vs. 45,1 %) [54].

Podobně ve studii EORTC 22961 bylo randomizováno 970 pacientů s lokálně pokročilým tumorem prostaty (cT1c-T2b pN1-N2 M0 nebo cT2c-T4 N0-2 M0). S ozářením dávkou 70 Gy byla zahájena hormonální terapie, která trvala 6 měsíců. Poté pacienti pokračovali buď observací, nebo podáváním LHRH analogu po dobu 2,5 roku. Pacienti s prodlouženou hormonální terapií měli v 5 letech signifikantně lepší celkové i nádorově specifické přežití [10].

Samostatnou adjuvantní terapií se zabývaly dvě studie. Studie RTOG 85-31 se zúčastnilo 977 pacientů s vysokým rizikem (T3 nebo pozitivní LU) včetně pacientů po

radikální prostatektomii při histologickém potvrzení prorůstání do SV nebo skrze pouzdro k resekční linii. Po ozáření dávkou 65-70 Gy byli pacienti v prvním rameni léčeni adjuvantním podáním goserelinu do progrese, ve druhém rameni byli pacienti pouze sledováni. Při mediánu sledování 7,6 let bylo v prvním rameni s adjuvantní terapií dosaženo signifikantně lepších výsledků v lokální kontrole, výskytu vzdálených metastáz i celkovém přežití. Přežití bylo zlepšeno zejména ve skupině pacientů s GS 7-10 [113].

Druhou studií je Casodex Early Prostate Cancer Program, ve které bylo randomizováno 8113 pacientů s lokalizovaným (T1-2, N0/X) nebo lokálně pokročilým (T3-4, jakékoliv N nebo jakékoliv T, N+) karcinomem bez prokázané diseminace do skeletu, kteří byli léčeni radikální prostatektomií, radikální radioterapií nebo pouze aktivně sledováni. První skupina dostávala bicalutamid 150 mg po dobu dvou let či do progrese, druhá skupina dostávala placebo. S mediánem sledování 9,7 let u pacientů s lokalizovaným karcinomem nebyl pozorován rozdíl ani v čase do progrese, ani v celkovém přežití. U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem bicalutamid vedl k signifikantnímu zlepšení času do progrese. Ve skupině pacientů léčených radioterapií bylo prokázáno i zlepšení celkového přežití [63, 131].

Toxicita

Akutní gastrointestinální či genitourinární toxicita druhého a vyššího stupně v průběhu zevního ozáření postihuje přibližně 60 % pacientů. Objevuje se většinou od třetího týdne ozáření a vymizí do několika dnů až týdnů po ukončení radioterapie. Incidence chronické toxicity je oproti akutní značně menší, nicméně s eskalací dávky se zvyšuje i procento postižených pacientů, zejména narůstá chronická GI toxicita. Těžké formy vyžadující chirurgickou intervenci nejsou naštěstí příliš časté, pohybují se kolem 0,5 % pacientů. Jedná se většinou o těžkou hematurii, ileózní stav či perforaci střeva.

Při ozáření brachyterapií je mírně vyšší chronická GU toxicita, zatímco GI toxicita se vyskytuje méně často.

Kromě výše popsané GU a GI toxicity dochází po radioterapii rovněž k ovlivnění sexuálních funkcí. Erektilní dysfunkce je pozorována u 36-59 % pacientů po zevním

ozáření a 24-50 % pacientů po brachyterapii. Výjimečně se objevuje lymfedém dolních končetin nebo genitálu [88, 143, 149, 151, 163].

Vzhledem k tématu se bude další text věnovat blíže chronické GI toxicitě.

Chronická gastrointestinální toxicita

Jako chronické označujeme komplikace vyskytující se za 90 a více dní od ukončení radioterapie. Ve většině případů se jedná o postižení rekta – radiační proktitidu. Méně často se při ozáření samotné prostaty setkáme s postižením anu a sigmatu a jen výjimečně s postižením tenkého střeva (na rozdíl od ozáření celé pánve).

Chronické změny jsou způsobeny zejména progredujícím postižením cév. Vlivem záření dochází k uvolňování růstových a inhibičních faktorů, dysregulaci na buněčné úrovni, apoptotické smrti buněk i změnám genové exprese. Rozvíjí se zánětlivá odpověď s převažující fibrotickou aktivitou. Mikroskopické změny se nachází v mukóze a submukóze, v pojivové tkáni se objevují atypické fibroblasty, přibývá kolagenních vláken, dochází k zeslabení stěny arterií a teleangiektáziím cév [17]. Zvýšená trombogenní aktivita endotelu vede k tvorbě fibrinových trombů v drobných arteriolách, ischemii, případně ulceraci a krvácení. Časem začínají převažovat fibrotické změny, dochází k jizvení, mohou se objevit striktury, píštěle, vzácně obstrukce [40].

Projevem chronické radiační proktitidy je nejčastěji enterorrhagie [57], méně často se objevují průjmy, časté stolice, tenesmy, odchod hlenu z konečníku nebo inkontinence stolice.

Endoskopicky můžeme pozorovat okrsky zarudnutí, křehkou sliznici, rozšířené, někdy i krvácející cévy, případně ulcerace.

Projevy se objevují nejčastěji v období prvních dvou let po léčbě s mediánem 12 měsíců [57, 111]. U dvou třetin pacientů dochází do dvou let od projevů toxicity ke zlepšení až úplnému vymizení obtíží [40, 60], některé studie uvádí přetrvávání příznaků od 6 měsíců do konce života v závislosti na stupni postižení [41, 147]. Toxicita druhého stupně odpovídá na medikaci nebo koagulaci v devadesáti procentech, toxicita třetího stupně v sedmdesáti pěti procentech s mediánem trvání obtíží 10 měsíců [147]. U jedné čtvrtiny pacientů ovšem krvácení i přes léčbu pokračuje [48, 147].

Existuje několik stupnic pro hodnocení chronické radiační toxicity. Nejčastěji jsou používána RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Common Toxicity Criteria rozdělující toxicitu do pěti nepříliš konkrétně specifikovaných stupňů [19]. Podrobnější je klasifikace LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue Scale - Subjective, Objective, Management, Analytic) [105], další změny v hodnocení G2 a G3 toxicity přináší její modifikace FC-LENT (Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale) (Tab. 1).

V publikacích uváděná procenta toxicity se podle použité škály hodnocení mohou lišit až o několik jednotek.

Pro popis chronických změn může být použita i některá z endoskopických klasifikací, např. Vienna Endoscopy Scoring (Tab. 2), stanovená na základě standardního popisu endoskopického nálezu na sliznici rektu [155]. Bývá používána v kombinaci s některým z výše uvedených skórovacích systémů, neboť samostatný endoskopický nález nemusí odpovídat tíži klinických projevů a subjektivním obtížím pacienta. Navíc rektoskopické nebo sigmoideoskopické vyšetření pro pravidelné a dlouhodobé hodnocení toxicity není pro svou invazivitu vhodné.

Faktory ovlivňující rozvoj gastrointestinální toxicity

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik radiační proktitidy je aplikovaná dávka záření, respektive absolutní a relativní objem rektu ozářený určitou dávkou. Významnější roli hrají dávky vyšší. Ve studii RTOG 9406 byl potvrzen vliv jednotlivé dávky na vzestup toxicity. Zvýšení denní dávky o 10 % (z 1,8 Gy na 2,0 Gy) vedlo k signifikantnímu vzestupu G2 toxicity (21 % při dávce 74 Gy á 2 Gy vs. 11 % při dávce 79,2 Gy á 1,8 Gy). Zvýšení G3 toxicity nebylo statisticky významné. [90].

Stran celkové dávky záření se spolehlivým nástrojem k predikci toxicity ukázal být dávkově-objemový histogram (DVH). V randomizované studii s eskalací dávky z 68 na 78 Gy [108] byl prokázán významný rozdíl ve výskytu krvácení z rektu a inkontinence stolice, přičemž největší rozdíly DVH pro rektum mezi oběma rameny jsou v dávkách 65-78 Gy. Pod 20 Gy jsou křivky shodné, v oblasti 20-65 Gy jsou lehce vyšší dávky v rameni s eskalací na 78 Gy. Jako signifikantní pro výskyt \geq G2 krvácení z rektu vyšly objemy ozářené do 55, 60 a 65 Gy (V_{55} , V_{60} , V_{65}). Hazard ratio při vzestupu V_{65} o 1 % je 1,052. Ve zmíněné studii byla toxicita \geq G2 1% u pacientů,

kteří měli V_{65} 19 % versus 9 % u pacientů, kde V_{65} bylo 43 %. Autoři uzavírají, že udržení $V_{65} < 30$ % vede k rozumné redukci rizika toxicity.

V práci Storeyho a kol. byl výskyt toxicity 21 % pro dávku 78 Gy versus 14 % pro dávku 70 Gy. Analýza DVH u pacientů ozářených 78 Gy ukázala korelaci s objemem rekta ozářeného dávkou 70 Gy a vyšší. Pacienti s ≥ 25 % rekta ozářeného dávkou ≥ 70 Gy měli riziko komplikací G2 a horších 37 %, kdežto pacienti s objemem ozářeným ≥ 70 Gy menším než 25 % měli riziko komplikací 13 %. Všechny G3 komplikace se objevily u pacientů, kde dávku ≥ 70 Gy obdrželo ≥ 30 % objemu rekta [144]. Podobně Boersma a kol. popisují korelaci DVH s G3 krvácením [9]. Obdobné závěry a doporučení činí ve své práci i Huang a kol., v jejichž studii se korelace rizika s relativním objemem rekta objevuje pro všechny dávky, absolutní objem rekta hraje roli pouze pro dávky vyšší (70, 75,6 a 78 Gy), riziko komplikací stoupá v závislosti na sledovaných dosimetrických charakteristikách exponenciálně. Autoři pro snížení rizika doporučují dodržovat limity $V_{60} \leq 40$ %, $V_{70} \leq 25$ %, $V_{75,6} \leq 15$ %, $V_{78} \leq 5$ %. Pro absolutní objemy pak $75,6 \text{ Gy} \leq 4 \text{ cm}^3$, $78 \text{ Gy} \leq 2 \text{ cm}^3$ [57].

O něco přísnější jsou limity vyplývající z práce Fiorina a kol., kteří jako nejsilnější prediktory pro krvácení z rekta prokázali V_{40} , V_{70} a předchozí břišní nebo pánevní chirurgický výkon. V limitu pro V_{60} a V_{70} se shodují s předchozí prací, tj. $V_{60} \leq 40$ %, $V_{70} \leq 25$ %, pro V_{75} doporučují udržet objem rekta ozářeného touto dávkou pod 5 % [37].

Michalski a kol. na základě zpracování dat z dostupných velkých studií s výsledky rektální toxicity doporučují pro ozařování do dávky 78 Gy dodržet limity $V_{50} < 50$ %, $V_{60} < 35$ %, $V_{65} < 25$ %, $V_{70} < 20$ %, and $V_{75} < 15$ %. Díky matematicko-biologickému modelování na základě Lyman-Kutcher-Burmanova modelu dospěli k závěru, že dodržení těchto limitů při standardní frakcionaci (1,8 – 2,0 Gy) a dávkách do 79,2 Gy omezí pozdní toxicitu $\geq G2$ pod 15 % a toxicitu $\geq G3$ pod 10 %. Dle tohoto modelu hrají roli zejména vysoké dávky, kde redukce V_{75} o 5 % z 15 % na 10 % má významný vliv na předpovídanou toxicitu, kdežto při snížení V_{50} o 5 % z 50 % na 45 % je rozdíl v toxicitě minimální. Údaje pro zpracování modelu pochází od pacientů ozářených technikou 3D-CRT a dávky do 79,2 Gy. Pro IMRT a dávky nad 78 Gy se zdá, že roli budou hrát i objemy ozářené dávkou 40-60 Gy [89].

Novější práce hodnotí toxicitu u pacientů ozářených technikou IMRT. Pederson a kol. vyhodnotili 296 pacientů ozářených dávkou 76 Gy. Při dodržení limitů $V_{70} \leq 10$ %, $V_{65} \leq 20$ % a $V_{40} \leq 40$ % nebyla po 4 letech sledování pozorována chronická GI toxicita

G2 nebo vyšší u žádného pacienta. Při dodržení limitu $V_{70} \leq 20 \%$, $V_{65} \leq 40 \%$ a $V_{40} \leq 80 \%$ se toxicita $\geq G2$ objevila u 8 % pacientů. Při překročení těchto hranic mělo chronickou GI toxicitu $\geq G2$ 15 % pacientů. Významnější asociace mezi dodržáním limitů a výslednou toxicitou byla patrná u mužů starších 70 let. Autoři nenalezli žádný vztah mezi parametry DVH a chronickou GU toxicitou [106].

Michalski a kol. prezentovali v roce 2013 výsledky toxicity u pacientů ozářených ve studii RTOG 0126 porovnávající ozáření 3D-CRT s IMRT při dávce 79,2 Gy. 491 pacientů bylo léčeno 3D-CRT, 257 IMRT. Objemy močového měchýře a rektu ozářené dávkou 65, 70 a 75 Gy byly signifikantně nižší ve skupině IMRT. Ve skupině IMRT byla nižší akutní GI i GU toxicita $\geq G2$ a pozdní GI toxicita $\geq G2$. Nebyly prokázány rozdíly v akutní ani chronické GU toxicitě mezi 3D-CRT a IMRT. V multivariační analýze byla redukce pozdní GI toxicity $\geq G2$ 26 % ve skupině IMRT, při zohlednění DVH nebyl vliv použité metody radioterapie na pozdní rektální toxicitu $\geq G2$ signifikantní, na rozdíl od bílé rasy a $V_{70} \geq 15 \%$ [91]. Stejně tak porovnávali toxicitu IMRT vs. 3D-CRT Vaňásek a kol. Přestože ve skupině IMRT byla aplikována vyšší dávka záření, GI toxicita byla nižší. Signifikantní prediktivní hodnotu pro rozvoj GI toxicity podle jejich práce má celkový ozářený objem rektu a limity v oblasti nejen vysokých, ale i středních a nižších dávek [152]. Podobně Doležel a kol. prokázali zlepšení kontroly nádoru u středně a vysoce rizikových pacientů ozářených IMRT s eskalací dávky oproti 3D-CRT, přičemž toxicita IMRT byla nižší [29].

Pro riziko inkontinence vyžadující používání vložek se rizikovým ukázalo ozáření stěny análního kanálu, nebyla potvrzena korelace s dávkou na stěnu rektu. Dávky nad 46 Gy vedou k signifikantnímu zvýšení rizika, zatímco při dávce < 46 Gy je výskyt inkontinence do 10 %. Nejsilnějším prediktorem je střední dávka v anu (D_{mean}) a anální V_{65} , korelace se ale objevuje pro všechny dosimetrické parametry, proto k minimalizaci rizika je nutné redukovat dávku na nejnižší možnou [108]. Fiorino a kol. pro riziko inkontinence prokázali vliv V_{40} a předchozího chirurgického výkonu, doporučují limit $V_{40} < 65-70 \%$ objemu rektu [37]. Incidence fekální inkontinence v čase narůstá [97].

Pro zvýšenou frekvenci stolice ($\geq 6x$ denně) je signifikantní korelace s D_{mean} na anorektum, V_{40} a předchozím chirurgickým výkonem břišním nebo pánevním [34, 100]. Pro křeče, tenesmy a bolesti G3 nebyla nalezena asociace s DVH [100], opět vyšší riziko se objevuje u pacientů po prodělaném chirurgickém zákroku, proto je

doporučováno u pacientů po předchozích břišních a pánevních operacích limity pro dávku na rektum dodržovat přísněji, $V_{70} < 15\%$ [37].

Ze zkoumaných komorbidit, které by mohly zvyšovat riziko pozdní toxicity, byl v některých studiích prokázán vliv diabetu na vznik G2 toxicity (28 % vs. 17 %) Toxicita G3 a G4 se v populaci diabetiků a nediabetiků statisticky významně nelišila [53].

Riziko GI toxicity signifikantně zvyšuje výskyt hemoroidů před léčbou [57], výskyt GI symptomů před zahájením radioterapie [107], předchozí chirurgické břišní výkony, a to jak pánevní lymfadenektomie pro stanovení stádia, tak i jiné, s tumorem prostaty nesouvisející operace [37, 107]. Výskyt radiační proktitidy je též popisován častěji u pacientů s divertikulitidou nebo střevními záněty (Crohnova choroba, colitis ulcerosa), ale počty pacientů s anamnézou těchto chorob jsou příliš malé [140, 161]. Přítomnost více rizikových faktorů současně riziko pozdní toxicity násobí [108].

Jako nezávislý prediktivní faktor se ukázal i výskyt akutní toxicity. Ve studii Zelefskeho a kol. je incidence chronické GI toxicity v 10 letech 42 % u pacientů, kteří měli projevy akutní toxicity a 9 % u pacientů, kteří akutní projevy neměli [169]. Podobně asociaci mezi akutní GI toxicitou \geq G2 a chronickou GI toxicitou \geq G3 prokázali Michalski a kol. [91]. Někteří autoři dokonce v této souvislosti hovoří o chronické toxicitě jako o následku iničiálního poškození tkání [50].

III. Východiska a cíle

Teoretická východiska

Zevní radioterapie patří vedle radikální prostatektomie a intersticiální brachyterapie ke kurativním léčebným metodám lokalizovaného karcinomu prostaty. Předpokladem kurativního efektu je aplikace dostatečné dávky do cílového objemu. V několika randomizovaných studiích byl potvrzen vliv eskalace dávky na biochemickou kontrolu [3, 26, 115, 171], ve studii M. D. Anderson byl prokázán i vliv na snížení rizika distančních metastáz [115]. Navyšování dávky je ovšem spojeno s rostoucím rizikem toxicity. Trojrozměrná konformní radioterapie umožňuje přizpůsobit tvar svazku záření cílovému objemu a v porovnání s konvenční radioterapií tak nabízí šetření zdravých tkání. Díky tomu je možné pomocí 3D-CRT navyšovat dávku až na 75-80 Gy [128, 163], nicméně při dávkách 74-79,2 Gy bylo ve všech randomizovaných studiích popisováno signifikantní zvýšení chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně. Genitourinární toxicita zůstala i přes navýšení dávky obdobná [3, 26, 115, 171]. Vzhledem k toxicitě je pro vyšší dávky vhodnější použití radioterapie s modulovanou intenzitou, která umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru a tvarování svazku záření s výraznějším poklesem dávky na okrajích cílového objemu. Snížení chronické GI toxicity za použití IMRT bylo prokázáno ve studii Zelefskeho a kol. porovnávající data od více než 1500 pacientů. Ti byli ozáření dávkou 68-81 Gy a 1,8 Gy technikou 3D-CRT nebo IMRT. Toxicita byla hodnocena podle NCI kritérií, přičemž GI toxicita \geq G2 mělo 6 % pacientů, G3 1 % pacientů. Pravděpodobnost výskytu toxicity \geq G2 v 10 letech byla 9 %, signifikantně méně pro skupinu IMRT vs. 3D-CRT (5 % vs. 13 %). Pro pacienty ozářené dávkou 70,2 Gy to bylo 7 %, při dávce 75,6 Gy 18 %, při 81 Gy pouze 5 %. Pokles v toxicitě při eskalaci dávky na 81 Gy vysvětluje právě použití IMRT u všech pacientů v této podskupině. Riziko G3 toxicity v 10 letech bylo 1 %, při použití IMRT $<$ 1 % [169].

Kombinace radioterapie s hormonální terapií vede ke snížení rizika relapsu, incidence metastáz a k prodloužení celkového přežití. Tato efektivita byla prokázána při totální androgenní blokádě trávající 2 měsíce před ozářením a v průběhu ozáření [64, 112, 120]. Další studie zkoumající vhodnou délku hormonální terapie jsou sice různorodé, adjuvantní podání se pohybuje od několika měsíců do 2,5 let, ve studii

RTOG 85-31 dokonce do progrese, nicméně kromě studie Quebec L-200 [70] se shodují v tom, že delší aplikace je lepší než kratší [10, 20, 22, 23, 27, 54, 113]. Ve všech těchto studiích byla při ozáření aplikována dávka 66-70 Gy, pro vyšší dávky záření nemáme o kombinaci s hormonální terapií informace z randomizovaných studií.

Na rozvoji chronické gastrointestinální toxicity se kromě dávky a objemu rekta ozářeného určitou dávkou podílí i další faktory na straně pacienta. Jsou jimi věk, předchozí operační zákroky v dutině břišní, přítomnost hemoroidů, divertikulitidy, střevních zánětů či diabetu. V několika pracích je popsán také vliv hormonální terapie, zejména adjuvantního podávání [35, 36, 71, 77, 107, 128, 129, 135, 150].

V randomizované studii, která porovnávala pacienty ozářené technikou 3D-CRT v dávce 68 Gy vs. 78 Gy byl prokázán vliv hormonální terapie na akutní GI toxicitu, a to ve smyslu snížení incidence, naopak akutní GU toxicita byla zvýšena. Chronická GI toxicita nebyla hormonální léčbou ovlivněna, chronická GU toxicita byla u pacientů s hormonální terapií vyšší, zejména díky četnějším nykturiím. V této studii byla hodnocena dohromady skupina pacientů s neoadjuvantní i adjuvantní léčbou, takže případný vliv adjuvantní terapie nelze odlišit. Neoadjuvantní terapie trvala 0-7 měsíců, celkové trvání hormonální léčby bylo 6 měsíců nebo 3 roky v závislosti na podávajícím pracovišti [107].

Ve studii RTOG 94-06 byly randomizováni pacienti do 3 ramen s eskalací dávky pomocí 3D-CRT. Celkem bylo vyhodnoceno 547 pacientů ozářených dávkou 68,4 Gy, 73,8 Gy nebo 79,2 Gy. Neoadjuvantní hormonální terapie ve formě aplikace LHRH, ev. s nesteroidním antiandrogenem, byla zahájena 2-3 měsíce před ozářením a ukončena nejpozději 3 měsíce po radioterapii. Kromě vlivu na akutní GU toxicitu (G2 toxicita 22 % vs. 32 %), nebylo prokázáno žádné jiné ovlivnění toxicity [150].

Oproti tomu Schultheiss a kol. porovnávali retrospektivně 712 pacientů ozářených konvenční a konformní technikou. Popisují zvýšené riziko chronické GI i GU toxicity u pacientů, kteří měli neoadjuvantní hormonální terapii [135].

Podobně Liu a kol. zjišťovali vliv neoadjuvantní hormonální terapie. Zhodnotili výsledky u 1192 pacientů ozářených konvenční nebo konformní technikou v dávce

52,5-72 Gy, z nichž 40 % mělo neoadjuvantní hormonální terapii s mediánem trvání 5 měsíců. Riziko pozdní GI toxicity G3 bylo zvýšené u pacientů, kteří měli krátkodobou neoadjuvantní hormonoterapii trvající ≤ 2 měsíce [77].

Sanguineti a kol. porovnávali výsledky 182 pacientů ozářených technikou 3D-CRT v dávce 70 nebo 76 Gy v závislosti na stadiu a komorbiditách. Neoadjuvantní hormonální terapii mělo 117 z nich, a to s mediánem trvání 4,2 měsíce. Osmdesát osm pacientů pokračovalo ještě v adjuvantní hormonální terapii po dobu minimálně jednoho roku. Pacienti s adjuvantní léčbou měli 2,23x vyšší riziko pozdní GI toxicity G2-4 oproti pacientům bez adjuvance. Riziko GI toxicity G2-4 ve dvou letech bylo 30,3 % vs. 14,1 % ve prospěch pacientů bez adjuvantní hormonoterapie [129].

Vlivem adjuvantní terapie se zabývali též Feigenberg a kol. Vyhodnotili 1204 pacientů ozářených technikou 3D-CRT s mediánem dávky 74 Gy. Devět set čtyřicet pět pacientů nedostávalo žádnou hormonální terapii, 140 mělo krátkodobou adjuvantní léčbu ≤ 6 měsíců a 119 dlouhodobou adjuvantní léčbu > 6 měsíců. Toxicita byla hodnocena podle FC-LENT kritérií. V multivariační analýze byl hodnocen vliv věku, PSA, GS, T stadia, přítomnosti diabetes mellitus, celkové dávky, velikosti ozařovaného pole, použití stínění na rektum a hormonální léčby. Jediným prediktivním faktorem pro rozvoj $\geq G2$ GU byla hormonální terapie, s rizikem postižení v 5 letech 8 % u pacientů bez hormonální léčby, 8 % s krátkodobou hormonální terapií a 14 % u pacientů s dlouhodobou hormonální terapií. Pro GI toxicitu $\geq G2$ byly prediktivními faktory věk, vyšší dávka, chybějící stínění na rektum a hormonální léčba. Riziko $\geq G2$ toxicity v 5 letech bylo 17 % u pacientů bez hormonální terapie, 18 % při krátkodobé a 26 % při dlouhodobé hormonální terapii. Dlouhodobá adjuvantní léčba > 6 měsíců tedy vedla ke zvýšení rizika chronické GI i GU toxicity [35].

Naopak snížení rizika chronické toxicity díky hormonální léčbě popisují Lawton a kol. Analyzovali data 2922 pacientů ze studií RTOG 85-31, 86-10 a 92-02. Medián sledování byl 10,3 let. Pacienti byli léčeni radioterapií na oblast pánve v dávce 44-46 Gy s boostem na prostatu a semenné vajíčky do celkové dávky 65-70 Gy. Hormonální terapie byla přidána buď jako neoadjuvantní a konkomitantní v celkové délce 4 měsíce, nebo adjuvantní v podobě 2 let aplikace LHRH analoga. Toxicita byla

hodnocena podle RTOG kritérií. Pacienti s krátkodobou hormonální terapií měli signifikantně nižší výskyt chronické GI i GU toxicity \geq G3 oproti pacientům se samotnou radioterapií. Pacienti s dlouhodobou hormonální léčbou měli signifikantně nižší výskyt \geq G3 GU toxicity, GI toxicita nebyla snížena signifikantně [71].

Fiorino a kol. shromáždili data od 402 pacientů s karcinomem prostaty léčených ve třech centrech včetně DVH pro rektum. Nemocní byli ozáření ze tří nebo čtyř polí. Čtyřiasedmdesát pacientů bylo z vyhodnocení vyřazeno pro velký objem rekta naplněného stolicí nebo vzduchem. Do hodnocení bylo zahrnuto 229 pacientů ozářených dávkou 70-76 Gy. Medián sledování byl 30 měsíců s rozmezím 12-85 měsíců. Sto třicet devět pacientů bylo léčeno samostatnou radioterapií, 90 bylo ozařováno po radikální prostatektomii s adjuvantním či salvage záměrem. Riziko \geq G2 pozdní rektální toxicity v podobě enterorhagie bylo 10,7 %. Nejsilnějšími prediktory postižení byla celková dávka, rozdělení pacientů dle DVH a adjuvantní hormonální terapie [36].

Hypotéza

Podávání hormonální terapie před, v průběhu a po ozáření prostaty pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou má vliv na incidenci chronické radiační gastrointestinální toxicity.

Cíle studie

- Shromáždit klinická a dozimetrická data pacientů s karcinomem prostaty ozářených technikou IMRT s nebo bez současné hormonální terapie
- Sledovat akutní toxicitu gastrointestinální a genitourinární
- Vyhodnotit incidenci akutní toxicity u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie
- Sledovat chronickou toxicitu gastrointestinální a genitourinární
- Vyhodnotit incidenci a závažnost chronické toxicity u pacientů s androgenní blokádou a porovnat jí s toxicitou u pacientů bez hormonální terapie
- Na základě výsledků vyvodit závěry významné pro klinickou praxi

IV. Materiál a metody

Soubor pacientů

Od prosince 1997 do prosince 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové ozářeno pro lokalizovaný karcinom prostaty 565 pacientů, z toho 331 (58,6 %) pacientů technikou 3D-CRT a v období od června 2003 potom 234 (41,4 %) pacientů technikou IMRT. U pacientů ozářených technikou 3D-CRT bylo hodnotitelných 320 pacientů, kteří dokončili ozáření a byli dále sledováni. Dávka záření se u nich pohybovala v rozmezí 60-74,1 Gy, lze je rozdělit do dvou skupin s mediánem dávky 70 Gy a 74 Gy. Ve skupině ozářených IMRT byla dávka záření 78 Gy nebo 82 Gy, jednomu pacientovi byla z důvodu poruchy aplikována dávka 77,6 Gy, kdy z plánovaných 78 Gy nebylo při jedné frakci ozářeno jedno pole. Jednomu pacientovi byla z plánovaných 82 Gy dávka změněna na 70 Gy z důvodu přítomnosti tenkého střeva v blízkosti PTV. Tento pacient byl pro významně nižší dávku z našeho retrospektivního hodnocení vyňat. Celkem 73 pacientů ze skupiny IMRT (73/233, 31,3 %) bylo ozářeno technikou simultánního integrovaného boostu, to znamená, že uvedená dávka byla aplikována na prostatu, na oblast semenných váčků byla dávka nižší (73,8 Gy). Technika SIB se týkala všech pacientů ozářených dávkou 82 Gy. Zbývajících 160 pacientů (160/233, 68,7 %) bylo ozářeno dávkou 78 Gy na oblast prostaty i semenných váčků.

Vzhledem k předpokládaným rozdílům v ozáření rizikových orgánů jsme pro naše retrospektivní hodnocení zvolili kromě celkového porovnání pacientů s a bez hormonální ablace také porovnání ve skupině 3D-CRT a IMRT.

Před zahájením léčby všichni pacienti podstoupili biopsii či transuretrální resekci k histologické verifikaci karcinomu a určení Gleason skóre. Po vyslovení informovaného souhlasu s léčbou dále absolvovali fyzikální vyšetření včetně digitálního rektálního vyšetření (DRE), odběr PSA, CT malé pánve, transrektální ultrasonografii prostaty (TRUS), celotělovou scintigrafii skeletu pomocí ^{99m}Tc technecia, RTG plic a UZ břicha. Pacienti s rizikem postižení uzlin vyšším než 15 % dle Roachovy formule byli prezentováni urologům k provedení pánevní lymfadenektomie ($\% \text{ riziko N+} = 2/3 \text{ PSA} + (\text{GS}-6) \times 10$) [123].

Na základě vstupních vyšetření byli pacienti rozděleni do 3 skupin dle stupně rizika relapsu dle National Comprehensive Cancer Network guidelines (Tab. 3). Pacienti nízkého rizika měli klinické stadium T1-T2a, GS ≤ 6 a PSA nižší než 10 ng/ml. Pacienti středního rizika měli stadium T2b-T2c, GS 7 nebo PSA 10-20 ng/ml. Pacienti s klinickým stadiem T3a a vyšším, GS 8 a vyšším nebo PSA nad 20 ng/ml byli zařazeni do skupiny vysokého rizika. U pacientů vysokého rizika byla podávána hormonální terapie v podobě neoadjuvantní a konkomitantní androgenní blokády podáváním flutamidu a LHRH analoga po dobu 4-6 měsíců před a v průběhu ozáření. Pacienti s vysokým GS (8-10) byli léčeni dlouhodobou androgenní ablací podáváním LHRH analoga nebo provedením bilaterální orchiektomie.

Technika radioterapie

Pacienti byli ozařováni v supinační poloze s horními končetinami zkříženými na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí podložky pod kolena od poloviny stehen po chodidla, v menším počtu případů pomocí vakuové podložky od poloviny stehen po chodidla. Byli poučeni o potřebě komfortní náplně močového měchýře před plánovacím CT i před každou frakcí ozáření.

3D-CRT

U pacientů ozářených technikou 3D-CRT byl použit 3D plánovací systém Cadplan 2.7.9. (Varian). Plánovací CT řezy byly provedeny v rozestupu 5 mm od přechodu L5/S1 po oblast přibližně 2 cm pod úroveň sedacích hrbolů. CTV zahrnoval celou prostatu a bazi semenných váčků, v případě grafické nebo palpační infiltrace SV byly do CTV zahrnuty semenné váčky celé. PTV byl definován jako CTV s lemem 10 mm a byl vytvořen automatickou objemovou expanzí kolem CTV. Rizikové orgány byly konturovány v řezech PTV a v řezech 1 cm nad a pod oblastí PTV (Obr. 1). Ozáření probíhalo pomocí čtyř stejně vážených polí s klíny (30, 90, 270 a 330°). Svazek záření byl tvarován pomocí vícelistového kolimátoru, kde kvůli polostínu byl ještě ponechán lem 10 mm mezi vnějšími okraji lamel kolimátoru a konturou PTV. Dávka záření byla specifikována do ICRU bodu lokalizovaného v izocentru a normalizována na 100 %. Předepsaná dávka byla u stádií T1 a T2 70 Gy, u stadia T3 74 Gy

v 35 resp. 37 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Pokrytí PTV bylo v rozmezí 95 – 107 % dávky, 95 % izodoza ideálně pokrývala celé PTV, nicméně pokud nebylo možno tohoto parametru dosáhnout, jako vyhovující bylo považováno pokrytí PTV 93 % izodozou. Limity na rizikové orgány byly maximálně 35 % objemu rekta a 45 % objemu močového měchýře ozářených předepsanou dávkou. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech pomocí elektronického portálového zobrazení (PortalVision 3.8. Varian). Nastavení pacienta bylo korigováno v případech, kdy odchylka od kterékoliv osy byla větší než 6 mm. Plán 3D-CRT je znázorněn na obrázku 2.

IMRT

U pacientů ozářených IMRT byly plánovací CT řezy provedeny po 3 mm v rozsahu od L5/S1 až po oblast přibližně 2 cm pod hrboly sedací kosti. Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian).

U techniky IMRT CTV zahrnoval celou prostatu a bazi semenných váčků, pokud nebyly postiženy. V případě grafického či palpačního podezření na invazi do semenných váčků zahrnovalo CTV prostatu a celé semenné váčky. PTV byl tvořen automatickou expanzí kolem CTV v rozsahu 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v rozsahu do 1 cm nad a pod zakresleným PTV. K ozáření bylo zvoleno 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260 a 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna pomocí dynamického vícelistového kolimátoru technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Dávka byla specifikována do ICRU bodu, který byl lokalizován do izocentra. Při vlastním plánování a schvalování plánu byla dodržována celá řada limitů. Pokrytí PTV bylo hodnoceno jako dostatečné při aplikaci minimálně 95 % dávky v 95 % objemu PTV. Tolerované rozmezí dávky na oblast PTV bylo 95 – 107 % předepsané dávky. Dávku 70 Gy mohlo obdržet maximálně 25 % objemu močového měchýře. Pro rektum byly limity stanoveny na 70 Gy maximálně na 25 % objemu rekta a 75 Gy maximálně na 15 %, resp. 15 ccm rekta. Verifikace nastavení pacienta byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm. Plán IMRT je znázorněn na obrázku 3. Porovnání DVH u plánu 3D-CRT vs. IMRT ukazuje obrázek 4.

U techniky simultánního integrovaného boostu byly konturovány dva objemy CTV, a to CTV1, který zahrnoval samostatnou prostatu a CTV2, který zahrnoval samotné semenné vajíčky. PTV1 a PTV2 byly vytvořeny expanzí 10 mm kolem CTV1 a CTV2, oblast průniku PTV1 a PTV2 byla přiřazena k PTV1. Rizikové orgány byly zakreslovány stejně jako u techniky bez SIB 1 cm nad a pod oblast PTV. Ozáření probíhalo opět z 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260 a 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna pomocí dynamického vícelistového kolimátoru technikou sliding window. Předepsaná dávka pro PTV1 byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu, pro PTV2 dávka 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Kritéria pro plánování a schvalování plánu byla stejná jako při technice IMRT, tj. dávka na PTV 95 – 107 % předepsané dávky, 95 % objemu PTV pokryto 95 % dávky, $D_{70} \leq 25$ % objemu močového měchýře, ≤ 25 % objemu rekta, D_{75} pro rektum ≤ 15 %, resp. 15 ccm. Verifikace byla prováděna opět v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

Sledování pacientů

Všichni pacienti byli sledováni jak v průběhu radioterapie, tak po jejím skončení. Vyšetření v průběhu ozáření probíhalo minimálně 1x týdně a při poslední frakci ozáření. Následovala kontrola za jeden měsíc po ukončení radioterapie a posléze za 3 měsíce po ukončení radioterapie. Další kontroly byly plánovány v odstupu 3 měsíců po dobu dvou let, v dalších třech letech potom v odstupu 6 měsíců. Po pěti letech od ukončení léčby byli pacienti sledováni jedenkrát ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření včetně DRE a kontrolního odběru PSA. Zobrazovací vyšetření byla prováděna pouze v případě elevace PSA a podezření na diseminaci. Anamnéza byla při každé kontrole cílena zejména na symptomy gastrointestinální a genitourinární toxicity. Monitorování akutní toxicity probíhalo podle kritérií EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group). Pro hodnocení chronické toxicity jsme použili klasifikaci RTOG + FC-LENT (Radiation Therapy Oncology Group + Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale), která umožňuje přesnější hodnocení enterorhagie, hematurie a inkontinence než jiné klasifikace (Tab. 5, 6, 7, 8).

Statistika

Pravděpodobnost rozvoje chronické toxicity v čase byla odhadována metodou Kaplana a Meiera [65]. Riziko chronické GI toxicity stupeň 2-3, GI toxicity stupeň 3, GU toxicity stupeň 2-4 a GU toxicity stupeň 3-4 jsme stanovili v celém souboru pacientů a zvláště pro 3D-CRT a IMRT. V takto definovaných podskupinách pacientů jsme analyzovali vliv hormonální léčby, neoadjuvantní hormonální léčby a adjuvantní hormonální léčby na rozvoj chronické toxicity v čase. Rozdíly mezi podskupinami byly zjišťovány pomocí log-rank testu.

V multivariační analýze jsme metodou Coxovy regrese zkoumali vliv hormonální léčby na chronickou toxicitu společně s dalšími vybranými parametry, které mohou riziko chronické toxicity předpovídat. Diskrétními proměnnými byly hormonální léčba, pánevní lymfadenektomie, respektive TURP/TVPE. Spojitými proměnnými byly věk a dávka záření. Pro jednotlivé parametry bylo stanoveno relativní riziko a 95 % interval spolehlivosti.

Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí programu NCSS 2007 (Jerry Hintze, 2006).

V. Výsledky

Analýza věkové struktury pacientů, TNM stadia, hodnoty GS a PSA, zařazení do rizikové skupiny, přítomnosti či absence hormonální terapie, předchozích urologických výkonů a lymfadenektomie je popsána v příložené tabulce (Tab. 4).

Medián sledování byl ve skupině pacientů ozářených 3D-CRT 8,7 let, tj. 104,4 měsíce (2,4-180 měsíců). U pacientů léčených IMRT to bylo 5 let, tj. 60 měsíců (7,2-110,4 měsíce).

Akutní toxicita

U pacientů ozářených technikou 3D-CRT nebyla zaznamenána žádná GI toxicita 4. stupně. Toxicitu G1 mělo 40,6 % pacientů, G2 32,8 % pacientů, G3 GI toxicita se objevila pouze u 1 pacienta (Graf 1). Akutní GU toxicita G1 postihla 37,8 % pacientů, G2 toxicitu mělo 22,8 %, G3 5 % a toxicita 4. stupně se vyskytovala u 2,8 % pacientů (Graf 2).

Ve skupině IMRT se nevyskytovala akutní GI toxicita 3. a 4. stupně, toxicitu G1 mělo 49,4 %, toxicitu G2 12,9 % pacientů (Graf 3). Akutní GU toxicita se vyskytovala častěji, G1 u 35,6 % pacientů, G2 u 18,0 % pacientů, G3 toxicitu mělo 10,7 % pacientů a byla většinou způsobena zvýšenou frekvencí močení. G4 toxicita se vyskytovala u 3,0 % pacientů (Graf 4), u všech byla způsobená uretrální obstrukcí s nutností zavedení permanentního močového katetru (PMK). Toxicita 3. i 4. stupně byla u všech pacientů přechodná, do 12 týdnů od ukončení ozáření se frekvence močení snížila a močový katetr byl u všech pacientů kromě jednoho odstraněn bez nutnosti opětovného zavedení. Výše zmíněný pacient s přetrvávající nutností katetrizace podstoupil následně transuretrální resekci prostaty, po které byl PMK rovněž odstraněn.

Chronická toxicita

Mezi pacienty ozářenými technikou 3D-CRT bylo bez projevů chronické gastrointestinální toxicity 46,6 % mužů. Projevy toxicity 1. stupně mělo 31,9 %

pacientů, 14,7 % pacientů mělo toxicitu G2 a 6,3 % pacientů toxicitu G3. Toxicita 4. stupně nebyla zaznamenána (Graf 5). Genitourinární toxicity bylo ušetřeno 45,9 % pacientů. GU toxicitu 1. stupně mělo 25,9 %, 2. stupně 10 % a 3. stupně 19,4 % pacientů. Toxicita 4. stupně s nutností cystektomie byla zaznamenána u jednoho pacienta, tj. 0,3 % (Graf 6).

U pacientů ozářených IMRT též nebyla zaznamenána GI toxicita 4. stupně. Bez projevů chronické GI toxicity zůstalo 51,9 % nemocných, toxicitu 1. stupně mělo 27,9 % pacientů, G2 toxicitu 14,6 % a G3 toxicitu 5,6 % pacientů (Graf 7). Bez projevů genitourinární toxicity bylo 53,2 % pacientů, G1 chronickou GU toxicitu jsme zaznamenali u 30 %, G2 u 7,3 % a G3 u 9,4 % pacientů (Graf 8).

Podíl jednotlivých symptomů na výskytu chronické toxicity shrnují grafy 9-16. Počet symptomů se neshoduje s počtem postižených pacientů, neboť někteří nemocní měli současně více projevů chronické toxicity. Na chronické GI toxicitě G2 se podílí nejvíce enterorrhagie, a to jak u pacientů po ozáření 3D-CRT (Graf 9), tak po IMRT (Graf 10). Obdobně jsou zastoupeny v obou skupinách inkontinence stolice a čtenější frekvence vyprazdňování. U 3D-CRT jsou navíc zastoupeny průjmy. Užití analgetik je mírně čtenější ve skupině IMRT. Na GI toxicitě G3 se v obou skupinách podílí víceméně stejnou měrou enterorrhagie a inkontinence stolice (Graf 11 a 12). Na chronické GU toxicitě G2 se podílí nejvyšší měrou inkontinence. U 3D-CRT je výrazněji zastoupeno krvácení, z menší části potom nykturie a nutnost užití analgetik (Graf 13). U IMRT je hematurie přibližně stejně častá jako nykturie, užití analgetik se nevyskytuje vůbec, část symptomů tvoří zvýšená frekvence močení (Graf 14). GU toxicita G3 je u pacientů po ozáření 3D-CRT tvořena z nadpoloviční většiny strikturami uretry, dále se podílí inkontinence moči, méně nykturie a hematurie (Graf 15). U IMRT je na G3 GU toxicitě oproti 3D-CRT o něco menší podíl striktur uretry i inkontinence moči, dále je zastoupena hematurie, nykturie a nejméně frekvence močení (Graf 16).

Porovnání pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie

Při porovnání všech ozářených pacientů dohromady jsme neprokázali signifikantní rozdíly v GI toxicitě G2-3 nebo G3 (Graf 17, 18) ani v GU toxicitě G2-4 nebo G3-4 (Graf 19, 20) mezi nemocnými s hormonální terapií vs. bez hormonální léčby. Ve

skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT nebyly signifikantní rozdíly v GI toxicitě G2-3 nebo G3, i když u pacientů s hormonální terapií byl výskyt toxicity mírně vyšší ($p = 0,484$ resp. $0,077$) (Graf 21, 22). V GU toxicitě G2-4 resp. 3-4 také nebyly prokázány signifikantní rozdíly ($p = 0,315$ resp. $0,150$), pacienti s hormonální terapií ale měli tendenci k nižšímu výskytu toxicity (Graf 23, 24). U pacientů ozářených IMRT jsme neprokázali rozdíly v chronické GI toxicitě G2-3 resp. G3 (Graf 25, 26). Chronická genitourinární toxicita G2-4 resp. 3-4 byla mezi pacienty s hormonální terapií častější, toxicita G3-4 signifikantně ($p = 0,045$) (Graf 27, 28).

V multivariační analýze jsme hodnotili vliv věku, dávky, hormonální terapie, PLA a předchozího výkonu na prostatě (TURP nebo TVPE) ve skupinách pacientů, kde byly patrné rozdíly mezi nemocnými s hormonální terapií a bez ní. Pro GI toxicitu G3 mezi všemi pacienty nebyl nalezen významný prediktor, nejsilnějším faktorem je PLA s relativním rizikem $1,856$ ($p = 0,078$). Mezi pacienty ozářenými 3D-CRT je pro GI toxicitu G3 významným faktorem dávka ($p = 0,0001$). Hormonální terapie zde má vliv protektivní (RR $0,21$, $p = 0,027$).

Pro GU toxicitu G3-4 ve skupině 3D-CRT má nejvýznamnější vliv předchozí výkon na prostatě (RR $2,731$, $p = 0,0002$). Hormonální terapie je druhým nejsilnějším faktorem (RR $0,466$, $p = 0,072$). Ve skupině IMRT je pro GU toxicitu G2-4 významným faktorem věk (RR $1,06$, $p = 0,036$), pro toxicitu G3-4 není žádný faktor statisticky významný. Nejsilnější vliv má PLA (RR $2,33$, $p = 0,052$), věk (RR $1,078$, $p = 0,064$) a hormonální terapie (RR $2,781$, $p = 0,08$).

Při dodatečném rozdělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou byla ve všech hodnocených skupinách (IMRT, 3D-CRT, všichni ozáření) stejná GI toxicita G3, v toxicitě G2-3 byla patrná tendence k nižší míře toxicity u nemocných s adjuvantní léčbou a vyšší míře toxicity nemocných s neoadjuvantní léčbou. Žádný z těchto výsledků ale nebyl statisticky signifikantní. GU toxicita G2-4 naopak jeví ve skupině všech ozářených tendenci k horšímu průběhu při adjuvantní hormonální terapii, ve skupině 3D-CRT je tento rozdíl signifikantní ($p=0,015$ neoadjuvantní vs. adjuvantní). Porovnání léčby adjuvantní resp. neoadjuvantní vs. bez hormonální léčby nedosahuje statistické signifikance (Graf 29). GU toxicita G3-4 opět mezi všemi ozářenými jeví tendenci ke zhoršení při adjuvantní hormonální léčbě, ovšem nikoli signifikantně, mezi 3D-CRT pacienty je signifikantní rozdíl v podskupině neoadjuvantní vs. adjuvantní ($p=0,018$) a neoadjuvantní vs. bez léčby ($p=0,030$). Při

porovnání adjuvantní hormonální terapie vs. bez léčby není rozdíl signifikantní ($p=0,332$) (Graf 30). U pacientů ozářených IMRT v GU toxicitě rozdíly nejsou.

Nutno ovšem vzít v úvahu, že pacientů s adjuvantní léčbou bylo v našem souboru minimum – 27 ve skupině 3D-CRT a pouze 17 ve skupině IMRT. Z toho pozorovaná událost (toxicita) se vyskytuje u 12 nemocných z 27 3D-CRT a jenom u 2 ze 17 IMRT.

VI. Diskuze

Závislost výsledku léčby karcinomu prostaty na aplikované dávce byla jednoznačně prokázána v radiobiologických i klinických randomizovaných studiích [3, 26, 47, 74, 115, 168, 171]. Eskalace dávky přináší zlepšení biochemické kontroly a snížení výskytu distančních metastáz [47, 115], nese s sebou ale zvýšení rizika chronické toxicity, zejména gastrointestinální [3, 26, 115]. To se podařilo částečně eliminovat zavedením radioterapie s modulovanou intenzitou. IMRT umožňuje zvýšení dávky při zachování nebo dokonce snížení incidence chronické gastrointestinální toxicity, incidence chronické genitourinární toxicity zůstává přibližně stejná [2, 30, 164, 169].

Efekt kombinace radioterapie s hormonální terapií byl prokázán v několika randomizovaných studiích. Kombinovaná léčba snižuje riziko relapsu a prodlužuje celkové přežití, a to již při trvání androgenní blokády 2 měsíce před ozářením a v průběhu ozáření, tj. celkem necelé 4 měsíce [64, 112, 120]. Další zlepšení výsledků přináší prodloužení podávání hormonální léčby adjuvantně po radioterapii po dobu až 2,5 let [10, 20, 22, 23, 27, 54, 113].

Vliv hormonální terapie na gastrointestinální a genitourinární toxicitu není stále zcela jasný, neboť výsledky jednotlivých studií se rozcházejí jak v akutní, tak v pozdní toxicitě. Údaje jsou většinou z retrospektivních studií. Všechny dostupné informace jsou od pacientů ozářených technikou 3D-CRT.

Cílem této práce bylo zjistit, zda hormonální léčba významně ovlivňuje riziko chronické gastrointestinální toxicity po radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty. Dále vyhodnotit vliv hormonální léčby na toxicitu u pacientů ozářených technikou IMRT oproti 3D-CRT, neboť z literatury dostupná data jsou pouze od pacientů ozářených technikou 3D-CRT. A konečně i porovnat riziko chronické genitourinární toxicity u pacientů s hormonální terapií a bez ní.

V této práci jsme hodnotili chronickou toxicitu u pacientů s hormonální ablací a bez ní, a to celkově a odděleně u dvou technik radioterapie. U všech pacientů byl shodný způsob konturace cílového objemu a rizikových struktur i stejná kritéria pro

hodnocení toxicity. Pacienti ozáření technikou 3D-CRT byli ozáření dávkou 70 nebo 74 Gy, pacienti ozáření technikou IMRT obdrželi dávku 78 nebo 82 Gy. Akutní GI toxicitu \geq G2 mělo 33,8 % pacientů ozářených konformně a 12,9 % pacientů ozářených IMRT. Akutní GU toxicitu \geq G2 mělo 30,6 % pacientů ze skupiny 3D-CRT a 31,7 % ze skupiny IMRT. Chronická GI toxicita \geq G2 se vyskytla u 21 % ozářených 3D-CRT a 20,2 % ozářených IMRT. Chronická GU toxicita \geq G2 postihla 29,7 % ozářených 3D-CRT a 16,7 % ozářených IMRT. I přes vyšší dávku je tedy ve skupině pacientů ozářených IMRT nižší míra akutní GI a chronické GU toxicity, akutní GU a chronická GI toxicita se v obou skupinách neliší.

Při porovnání všech pacientů s hormonální terapií a bez ní jsme nezaznamenali rozdíly v chronické GI ani GU toxicitě. U pacientů ozářených 3D-CRT též nebyly nalezeny signifikantní rozdíly, i když je zde patrná tendence k vyšší chronické GI toxicitě a nižší GU toxicitě u pacientů s hormonální ablací. Ve skupině mužů ozářených IMRT nebyly rozdíly v chronické GI toxicitě, chronická GU toxicita byla vyšší u pacientů s hormonální terapií, toxicita G3-4 byla zvýšena signifikantně ($p=0,045$). Při rozdělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou je ve všech skupinách patrná tendence ke snížení chronické GI toxicity G2-3 při adjuvantní a zvýšení při neoadjuvantní léčbě. GU toxicita je naopak při adjuvantní terapii vyšší než při neoadjuvantní hormonální ablací nebo u pacientů pouze ozářených, a to ve skupině všech nemocných a ve skupině 3D-CRT, kde je tento rozdíl statisticky signifikantní. Ve skupině IMRT nebyly potvrzeny žádné rozdíly v GU toxicitě.

Předpokladem možného vlivu na toxicitu radioterapie je jednak změna ve velikosti prostaty, jednak působení samotného LHRH na tkáň rekta a močového měchýře.

Samotná prostata se vlivem hormonální ablace zmenšuje. Tyto změny jsou nejvýraznější v prvních třech měsících hormonální léčby, ale projevují se i v následujícím období. Lilleby a kol. porovnávali objem prostaty na CT/MRI v průběhu 12 měsíců a prokázali na 13 pacientech snížení objemu prostaty o 18, 35 a 46 % za 1, 6 a 12 měsíců od zahájení hormonální ablace [76]. Sanguineti a kol. pak porovnávali objem prostaty v průběhu 3D-CRT radioterapie u pacientů s hormonální ablací a bez ní. Měřili objem prostaty na plánovacím CT před zahájením radioterapie a na kontrolním CT v posledním týdnu ozáření, tj. průměrně

po 2,5 měsíce. Pacienti s hormonální terapií zahájili léčbu průměrně 3 měsíce před ozářením. Změna v objemu prostaty byla u pacientů bez hormonální terapie téměř identická jako u pacientů s hormonální ablací (7,0 % vs. 7,3 %). Nicméně ve skupině pacientů s androgenní blokádou ti, kteří zahájili léčbu před ≤ 3 měsíci měli výrazně větší změnu objemu prostaty oproti pacientům, u nichž trvala androgenní ablace delší dobu (14,2 % vs. 1,1 %) [129].

V důsledku zmenšení prostaty dochází ke zmenšení ozařovaného objemu a tím i snížení expozice rekta a močového měchýře. V detailním porovnání DVH u 45 pacientů před a po hormonální terapii prokázali Zelefsky a Harrison snížení objemu rekta ozářeného 95 % předepsané dávky o 18 % a snížení objemu močového měchýře o 46 % [165].

Z uvedeného lze shrnout, že mají-li pacienti antiandrogenní léčbu déle než 3 měsíce, lze očekávat šetření konečníku při menším ozařovaném objemu. Ovšem u pacientů s neoadjuvantní léčbou kratší než 3 měsíce nutno počítat se změnou objemu prostaty v průběhu ozáření, a tím spíše se zvýšením dávky na rektum.

Druhým možným vysvětlením ovlivnění toxicity hormonální terapií je pravděpodobné působení na reparační procesy v ozářených tkáních. Patologické změny v rektu představují zejména fibrózu a vaskulární nedostatečnost, a to zejména v oblasti submukózy, kde dochází k nadprodukci kolagenu, zeslabování stěny malých arterií s následnými teleangiektáziemi. LHRH agonisté mají inhibiční efekt na epidermal growth factor receptor (EGFR), což je prokázáno na buňkách karcinomu prostaty in vitro [159]. Stejným mechanismem by mohly být ovlivněny i reparativní procesy v ozářených zdravých tkáních. To by vysvětlovalo fakt, že adjuvantní hormonální léčba vedla v některých studiích ke zvýšení GI toxicity, zatímco neoadjuvantní nikoliv. Faktem ale zůstává, že výsledky studií se značně rozcházejí.

Hormonální léčbu dostávali naši pacienti v období 3-4 měsíců před zahájením ozáření. Z toho důvodu by se dalo očekávat spíše snížení chronické GI toxicity na podkladě zmenšení objemu prostaty vlivem ablace androgenů a tím šetření konečníku při radioterapii. Tento předpoklad se v našem souboru ale nepotvrdil. Ve skupině 3D-CRT měli pacienti s hormonální terapií tendenci k horšímu průběhu GI toxicity, ale nikoliv signifikantně, ve skupině IMRT nebyl prokázán žádný rozdíl.

Podání adjuvantní hormonální terapie vedlo spíše k protektivnímu vlivu na GI toxicitu G2-3, zatímco neoadjuvantní podání vykazuje tendenci ke zvýšení rizika. Nebyly ale prokázány žádné signifikantní rozdíly, G3 toxicita samotná nebyla ovlivněna. Naše výsledky stran GI toxicity odpovídají závěrům studie RTOG 94-06 [150] a holandské randomizované studie [107], kde též nebyly prokázány žádné rozdíly v chronické GI toxicitě. Obě tyto práce hodnotily pacienty ozářené 3D-CRT dávkou 68-79,2 Gy. Můžeme tedy uzavřít, že ani mezi pacienty ozářenými IMRT do dávky 82 Gy nebyly nalezeny rozdíly v chronické GI toxicitě při porovnání nemocných s hormonální léčbou a bez ní.

Design naší studie se celkem shoduje s prací Peeterse a kol. [107] s trváním hormonální léčby 0-7 měsíců před zahájením radioterapie a vyhodnocením neoadjuvantní i adjuvantní léčby dohromady. Podobně dopadly i naše výsledky chronické GU toxicity, která byla signifikantně vyšší při hormonální terapii ve skupině IMRT. V práci Peeterse a kol. byla GU toxicita častější při hormonální terapii zejména díky četnějším nykturiím, což by mohlo odpovídat našemu souboru, kde se na GU toxicitě nejvíce podílí striktury uretry a inkontinence moči, ale u pacientů IMRT je oproti 3D-CRT více zastoupena též nykturie, frekvence močení a hematurie. Nicméně celkově ani ve skupině 3D-CRT nebyl v našem souboru vliv na chronickou GU toxicitu prokázán. Naopak pacienti 3D-CRT měli spíše tendenci ke snížení chronické GU toxicity při hormonální ablaci.

Jiný náhled přineslo oddělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou. Rozdíly v GU toxicitě ve skupině IMRT tím byly zcela setřeny, naopak mezi 3D-CRT pacienty se ukázalo signifikantní zvýšení GU toxicity při adjuvantní léčbě a snížení při léčbě neoadjuvantní. V této části jsou tedy naše výsledky v souladu se studií Feigenberga a kol., kteří ale při adjuvantní terapii > 6měsíců pozorovali i zvýšení rizika GI toxicity [35]. Naopak protektivní působení krátkodobé neoadjuvantní léčby se shoduje s nálezy Lawton a kol. a jejich rozsáhlým vyhodnocením RTOG studií. Ti ale popisují snížení GU G3 toxicity i při léčbě adjuvantní [71]. Naše výsledky ve skupině 3D-CRT by odpovídaly hypotetickému vlivu LHRH na EGFR s útlumem reparačních procesů s následkem vyšší fibrotizace a nárůstem počtu striktur, které tvoří ve skupině 3D-CRT většinu chronické toxicity. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že většina pacientů s adjuvantní terapií podstoupila bilaterální orchiektomii. Může se tedy jednat o vliv endogenního stimulovaného LHRH nebo o chybějící působení samotného testosteronu.

Závěry stran chronické GU toxicity tedy nejsou tak jednoznačné. Ve skupině 3D-CRT došlo ke zvýšení rizika při adjuvantní terapii a snížení rizika při terapii neoadjuvantní. Ve skupině IMRT nebyl prokázán rozdíl, ale pacientů s adjuvantní terapií je málo ke spolehlivému vyhodnocení.

VII. Perspektivy

V posledních desetiletích došlo k rychlému vývoji technických možností, které umožňují přesnější ozáření nebo eskalaci dávky při zachování nebo snížení chronické toxicity. V léčbě karcinomu prostaty se začala hojně používat obrazem řízená radioterapie (IGRT), prosazuje se využití intersticiální brachyterapie, protonová léčba a hypofrakcionační režimy. Hormonální terapie je využívána v širší míře než dříve, na druhé straně ovšem vidíme snahy o její redukci vzhledem k nežádoucím účinkům.

IGRT

Standardní metody verifikace využívají elektronický portálový zobrazovací systém (EPID), což je detektor megavoltových fotonů umístěný proti zdroji terapeutických fotonů. Provedený snímek se porovnává s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR), který je tvořen elektronicky na podkladě CT snímků z plánovacího CT. Vzhledem ke kvalitě megavoltových snímků lze takto korigovat nastavení pacienta pouze dle kostěných struktur nebo podle kovových implantovaných markerů.

Modernější ozařovací přístroje mají na rameni urychlovače v úhlu 90° kV rentgenku a flat-panel detektor, které poskytují kvalitnější verifikační snímek. Lze je také využít k provedení verifikačního cone beam CT (CBCT), které vznikne rotací ramene urychlovače o 180° a pořizemím série projekcí kuželovým svazkem. Stejně jako u klasického CT získáme trojrozměrný obraz ozařované oblasti, který umožňuje prostorové srovnání verifikačního CBCT s plánovacím CT.

Obrazem řízenou radioterapii prostaty je možné provádět za pomoci kV zobrazení po zavedení tří kontrastních markerů do prostaty, které jsou jednoduše kontrolovány při každé frakci. Pomocí CBCT je možné provádět verifikaci při každé frakci ozáření či pomocí adaptivní radioterapie, kdy po sérii několika (5-10) ozáření je dle zjištěné chyby nastavení korigován plán. Výhodou CBCT je přesné nastavení pacienta dle polohy prostaty, která může být proměnlivá. Oproti kontrastním markerům je současně možné hodnotit zatížení rizikových orgánů, např. při nečekané distenzi rekta.

Díky přesnosti nastavení umožňuje IGRT redukovat bezpečnostní lem pro PTV, který zde zůstává hlavně kvůli pohybům prostaty v průběhu ozáření. Udávané lemy nutné k pokrytí CTV u 90 % pacientů jsou 11 mm kolem prostaty a 15 mm kolem semenných váčků, pokud nastavujeme pouze na značky na kůži bez další korekce. Při korekci na kostěné struktury je to 8 a 13 mm, při korekci na zlatá zrna zavedená do prostaty 3 a 8 mm [86]. Paluska a kol. vyhodnotili 17 pacientů s denním nastavením pomocí CBCT na kostěné struktury. I přes velikost lemu 10 mm nebylo pokrytí CTV u 12 % pacientů dostatečné. Zmenšení lemu na 7 mm vedlo k nedostatečnému pokrytí prostaty, resp. SV u 22 %, resp. 11 % pacientů [103]. Oproti tomu při nastavení na zlatá zrna bylo i přes zmenšení lemu na 7 mm pokrytí CTV lepší než při korekci na kostěné struktury s lemem 10 mm [102].

Největší pohyby prostaty vůči kostěným strukturám jsou udávány v předozadním (AP) směru, méně v laterálním (LR) a kraniokaudálním (SI) [5, 12, 13, 162]. Ve studii Bylunda a kol. [13] byla střední chyba nastavení 4,8 mm ve směru předozadním, 2,9 mm v laterálním a 2,1 mm v kraniokaudálním. Ve studii Brittona a kol. [12] to bylo 3,78 cm v AP směru, 1,76 cm v RL a 3,14 cm v SI směru. V práci Wonga a kol. [159] odchylku < 3 mm, tedy bez nutnosti další korekce, mělo v AP směru 44 % pacientů, v LR 65 % a v SI 81 % pacientů. Pohyblivost semenných váčků je o něco vyšší než pohyblivost samotné prostaty, proto je doporučován větší bezpečnostní lem. V práci Lianga a kol. [75] za použití IG-IMRT s korekcí na prostatu denně je to 4,5 mm na semenné váčky, na prostatu pouze 3 mm.

Při volbě PTV je ale nutno brát v úvahu kromě pohybu prostaty i další faktory jako interobserver a intraobserver variabilitu, nepřesnost provedení fúze při korekci nastavení a pohyb prostaty během ozáření. Ten odpovídá peristaltice střev a rekta a pohybuje se většinou v řádu několika milimetrů. Větší odchylky bývají výjimečné a velmi krátkého trvání, proto není nutné s nimi při stanovování lemu počítat. Mah a kol. uvádí pohyb prostaty během ozáření < 1 mm [79], Britton a kol. [12] uvádí odchylky 0,45 mm ve směru LR, 1,08 mm v SI a 1,45 mm v AP směru, Beltran a kol. [5] 2,4 mm v LR, 3,4 mm v SI a 5,2 mm v AP směru. Tito autoři ve své práci hodnotili i interobserver variabilitu, která činila ve všech směrech < 0,5 mm. Doporučení pro lem kolem CTV zahrnuje součet všech odchylek, v případě práce Beltrana a kol. [5] (korekce denně na zavedená zlatá zrna) činí doporučené lemy 4,8 mm v LR směru, 5,4 mm v SI a 5,2 mm v AP směru. Z těchto údajů lze soudit, že lem kolem CTV by se při denní korekci na kontrastní markery v prostatě neměl dostat pod 5 mm.

Ačkoliv benefit IGRT se zdá zřejmý, data pro snížení chronické toxicity zatím nejsou zcela přesvědčivá. Zelefsky a kol. porovnávali retrospektivně pacienty ozářené dávkou 86,4 Gy technikou IGRT s denní korekcí nastavení na zlatá zrna s pacienty ozářenými v minulosti stejnou dávkou technikou IMRT. Medián sledování byl 2,8 roků. Došlo k významné redukci rizika chronické GU toxicity \geq G2 z 20 % na 10,4 %, riziko GI toxicity \geq G2 bylo v obou skupinách stejně nízké (1,0 a 1,6 %) [166].

Intersticiální brachyterapie a jiné hypofrakcionační režimy

Dosud publikovaná data z randomizovaných studií s hypofrakcionací neprokázala benefit oproti konvenční frakcionaci za použití moderních technik radioterapie, případně mají zatím krátkou dobu sledování ke spolehlivému vyhodnocení chronické toxicity. Stereotaktické ozáření se řadí spíše k experimentálním technikám, protonová terapie se vzhledem k nákladům jen těžko prosadí v rutinní léčbě karcinomu prostaty. Jedinou již rozšířenou metodou zůstává brachyterapie.

Retrospektivní porovnání chronické toxicity při použití brachyterapie a zevního ozáření přinesli v r. 2012 Mohammed a kol. Vyhodnotili výsledky u 1903 pacientů ozářených v letech 1992 – 2006, 22 % mělo samotnou brachyterapii s mediánem dávky 120 Gy při LDR a 38 Gy (4x 9,5 Gy) při HDR-BT, 55 % bylo ozářeno technikou IGRT s mediánem dávky 75,6 Gy a 23 % bylo léčeno kombinací EBRT v dávce 46 Gy na pánev s boostem 2x 9,5 Gy cestou HDR-BT. Medián sledování byl 4,8 roků, toxicita byla hodnocena podle NCI kritérií. Akutní GU toxicita \geq G2 se vyskytovala u 35 %, 49 % a 55 % pacientů při BT, IGRT resp. EBRT+HDR-BT, pozdní GU toxicita \geq G2 postihla 22 %, 21 % a 28 % pacientů. Chronická GI toxicita \geq G2 se vyskytovala u 2 %, 20 % a 9 % pacientů při BT, IGRT resp. EBRT+HDR-BT [92].

Rozšířené indikace hormonální léčby

Hormonální léčba prokazatelně zlepšuje výsledky pacientů ozářených pro karcinom prostaty. Tak jak se objevovaly výsledky randomizovaných studií, indikace hormonální terapie se rozšiřovaly od krátkodobého neoadjuvantního podání k adjuvantní a následně prodloužené nebo celoživotní adjuvantní léčbě. V současnosti je hormonální terapie v kombinaci s ozářením indikována jako

neoadjuvantní u pacientů se středním a vysokým rizikem, jako adjuvantní u pacientů vysokého rizika a jako trvalá hormonální léčba u pacientů IV. stadia, kde je zvažována radioterapie (T4, N1) [94].

Přerušovaná hormonální terapie

V posledních letech neustává živá debata nad možností přerušované hormonální terapie u pacientů s progredujícím nemetastazujícím nebo i metastazujícím karcinomem prostaty. Cílem intermitentního podávání je prodloužení doby do vzniku hormonální rezistence a zlepšení kvality života. Vedlejším důsledkem přerušované léčby (za předpokladu užití LHRH) je samozřejmě nižší cena.

Rozsáhlejší randomizované studie probíhaly u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prostaty. V roce 2009 byly publikovány výsledky South European Uro-Oncological Group, kde bylo léčeno 626 pacientů, kteří odpověděli na tříměsíční indukční terapii LHRH a cyproteron acetátem. Progrese nemoci byla zaznamenána u 127 pacientů na intermitentní léčbě a 107 na kontinuální léčbě (HR 0,81), nebyl prokázán rozdíl v přežití, v rameni s intermitentní léčbou zemřelo více pacientů na karcinom, v rameni s kontinuální na kardiovaskulární příčiny, čímž se počet úmrtí vyrovnal [14].

Ve Finské studii bylo zařazeno 852 mužů s lokálně pokročilým či metastazujícím karcinomem prostaty. Hormonální léčbu dostávali 24 týdnů. Pět set padesát čtyři mužů, u kterých došlo k poklesu PSA pod 10 ng/ml byli randomizováni do ramene s kontinuálním nebo intermitentním podáváním léčby. Medián sledování byl 65 měsíců. Zemřelo 71 % pacientů, 68 % v intermitentním a 74 % v kontinuálním rameni ($p=0,12$). Počet úmrtí na karcinom se též signifikantně nelišil. Čas do progrese byl 34,5 vs. 30,2 měsíce v intermitentním vs. kontinuálním rameni. Intermitentní léčba je autory doporučena jako alternativa kontinuálního podávání [126]. Kvalita života byla v rameni s intermitentní léčbou signifikantně lepší co do fyzické aktivity a sexuálních funkcí, nebyl rozdíl ve výskytu vedlejších účinků terapie [125].

Ve Francouzské studii byli zařazeni pouze pacienti s metastatickým karcinomem prostaty. Po 6 měsících indukční terapie LHRH a flutamidem byli randomizováni, pokud PSA kleslo pod 4 ng/ml. Všichni byli léčeni do progrese nebo do ukončení studie. Zařazeno bylo 383 pacientů, randomizováno 173. Medián přežití byl 52 vs. 42

měsíců a medián PFS 15,1 vs. 20,7 měsíců v kontinuálním vs. intermitentním rameni, což nebyl rozdíl statisticky významný. Kvalita života se v obou skupinách významně nelišila, pacienti s intermitentním podáváním měli méně vedlejších účinků jako bolesti hlavy a návaly horka. Autoři hodnotí i přes výrazný, ale nesignifikantní rozdíl v přežití, intermitentní léčbu jako srovnatelně bezpečnou alternativu kontinuálního podávání u pacientů s metastatickým karcinomem a dobrou odpovědí na léčbu [93].

Nejrozsáhlejší je studie SWOG z roku 1993, která probíhala od roku 1995 do roku 2008. Zahrnovala 3040 pacientů s metastatickým karcinomem prostaty, kteří absolvovali 7měsíční indukční terapii. Následně ti s poklesem PSA pod 4 ng/ml byli randomizováni do ramene s kontinuální nebo intermitentní androgenní blokádou. Medián sledování byl 9,8 let, medián přežití 5,8 roků v rameni s kontinuální léčbou a 5,1 roku v rameni s léčbou intermitentní (HR 1,1). Kvalita života byla lepší stran mentálních a sexuálních funkcí, ale pouze ve třech měsících, dále již nebyly rozdíly patrné. Nebyl významný rozdíl ve výskytu vedlejších účinků léčby. Závěr je poněkud rozpačitý, neboť dle autorů nelze vyloučit vyšší riziko úmrtí v rameni s intermitentní léčbou, ale nastalo příliš málo sledovaných událostí, aby inferiorita byla statisticky prokázána [59].

VIII. Závěr

V této práci byl vyhodnocen vliv hormonální terapie na incidenci chronické gastrointestinální i genitourinární toxicity u pacientů ozářených pro karcinom prostaty buď technikou 3D-CRT v dávce 70 Gy nebo 74 Gy, nebo technikou IMRT v dávce 78 Gy nebo 82 Gy. V chronické gastrointestinální toxicitě, která byla primárním cílem této práce, nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty bez hormonální léčby a pacienty s hormonální ablací, a to celkově, ve skupině 3D-CRT, ani ve skupině IMRT. Rozdíly při podání neoadjuvantní vs. adjuvantní hormonální léčby též nebyly signifikantní.

V chronické genitourinární toxicitě byl signifikantní vliv hormonální terapie na zhoršení toxicity u pacientů ozářených IMRT. Celkově ani ve skupině 3D-CRT rozdíly prokázány nebyly. Při rozdělení dle typu hormonální léčby bylo u pacientů 3D-CRT s neoadjuvantní terapií prokázáno snížení rizika chronické GU toxicity, zatímco pacienti s adjuvantní hormonální léčbou měli riziko chronické GU toxicity vyšší. Ve skupině IMRT ani v celkovém součtu pacientů nebyly při rozdělení nemocných s neoadjuvantní a adjuvantní hormonoterapií nalezeny signifikantní rozdíly.

Závěrem lze tedy konstatovat, že i přes rozšiřující se indikace hormonální léčby nepůsobíme pacientům zhoršení chronické gastrointestinální toxicity po ozáření technikou 3D-CRT, ani technikou IMRT v eskalovaných dávkách. Zhoršení chronické genitourinární toxicity ve skupině nemocných ozářených technikou IMRT za současného použití hormonální terapie je bohatě vyváženo snížením celkového rizika oproti 3D-CRT (toxicita G3 19,4 % vs. 9,4 %). Pro spolehlivé vyhodnocení vlivu adjuvantní hormonální ablace není v našem souboru dostatek pacientů.

IX. Literatūra

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;73(3): 685-691.
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. 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.
5. Beltran C, Herman MG, Davis BJ. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1): 289-295.
6. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Mar;11(1):27-32.
7. Bhattasali O, Chen LN, Tong M, et al. Rationale for Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients with Oligometastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2013 Dec 3;3:293.
8. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006 Jun;79(3):259-69.
9. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1): 83-92.

10. 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.
11. Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid.* 2013;8:1-13.
12. Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, et al. Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system. *Radiat Med* 2005;23(1): 14-24.
13. Bylund KC, Bayouth JE, Smith MC, et al. Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3): 949-956.
14. Calais da Silva FE, Nono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009 Jun;55(6):1269-77.
15. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998 May 20;279(19):1542-7.
16. 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.
17. Constine LS, Williams JP, Morris M, et al. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 357-361, 379-383. ISBN 0-7817-3525-4.
18. Coopergerg MR, Ramakrishna NR, Duff SB et al. Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3):437-50.

19. Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5): 1341-1346.
20. 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.
21. Čihák R. Organa genitalia masculina – mužské pohlavní orgány. In: Čihák R. *Anatomie 2*. 2. upravené a doplněné vydání, Grada Publishing, spol. s.r.o., Praha; 2002, s. 321-325. ISBN 80-247-0143-X.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):464-73.
26. 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
27. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):451-9. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8.
28. Dolezel M, Odrázka K, Vaculikova M, et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct

- comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther. Onkol.* 2010;186:197-202.
29. Doležel M, Odrážka K, Zouhar M, et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015 Jan 15. [Epub ahead of print].
30. Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, et al. Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita. *Klin. Onkol.* 2013;26:409-414.
31. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 24.5.2014]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
32. Efstathiou JA, Gray PJ, Zietman AL. Proton beam therapy and localised prostate cancer: current status and controversies. *Br J Cancer.* 2013 Apr 2;108(6):1225-30.
33. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013 Jan;111(1):22-9.
34. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 29(9):1228-1242.
35. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Long-term androgen deprivation increases Grade 2 and higher late morbidity in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):397-405.
36. 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 Jul;64(1):1-12.
37. Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4): 1130-1137.
38. Fuchsjaeger M, Shukla-Dave A, Akin O, et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol.* 2008 Feb;49(1):107-20.

39. García JR, Soler M, Blanch MA, et al. PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl.* 2009 May-Jun;28(3):95-100.
40. Garg AK, Mai WY, McGary JE, et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5): 1294-1305.
41. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO, et al. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. *Q J Med* 1983;52(205): 40-53.
42. Goitein M, Abrams M, Rowell D, et al. 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.
43. Goitein M, Abrams M. Multi-dimensional treatment planning. I. Delineation of anatomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:777-787.
44. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2232-41.
45. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
46. Gupta RT, Kauffman CR, Polascik TJ, et al. The state of prostate MRI in 2013. *Oncology (Williston Park).* 2013 Apr;27(4):262-70.
47. 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.
48. 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;38(1): 59-63.
49. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):104-9.
50. Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, et al. Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1): 3-10.

51. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):61-71.
52. Helpap B, Egevald L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006, 449:622-627.
53. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3): 475-479.
54. 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.
55. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012 May;103(2):217-22.
56. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95.
57. 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(5): 1314-1321.
58. Husarik DB, Mirelbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):253-63.
59. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314-25.
60. Cho KH, Lee CK, Levitt SH. Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: importance of minimizing posterior rectal dose. *Radiology* 1995;195(3): 699-703.
61. 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.

62. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991 Feb;145(2):313-8.
63. Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010 Apr;105(8):1074-81.
64. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107-18.
65. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
66. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1310-7.
67. 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 Jan 1;70(1):67-74.
68. Kupelian PA, Eishaiikh 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.
69. 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.
70. 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.
71. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group

- studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):437-41.
72. 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.
73. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1443-6.
74. 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.
75. Liang J, Wu Q, Yan D. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3): 935-943.
76. Lilleby W, Fosså SD, Knutsen BH, et al. Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation. *Radiother Oncol*. 2000 Nov;57(2):195-200.
77. Liu M, Pickles T, Agranovich A, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):59-67.
78. 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.
79. Mah D, Freedman G, Milestone B, et al. Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2): 568-575.
80. Mason MD, Parulekar W, Sydes MR, et al. Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110) in 2012 ASCO Annual Meeting

Genitourinary Cancer (Prostate) Abstract No: 4509 Citation: J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4509)

81. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA*. 2008 Nov;21(6):371-7.
82. May F, Treumann T, Dettmar P, et al. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):66-9.
83. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
84. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol*. 1978 Jan;15(4):340-5.
85. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968 Mar;49(3):347-57.
86. Meijer GJ, de Klerk J, Bzdusek K, et al. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5): 1416-1425.
87. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):596-602.
88. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:437-47.
89. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S123-9.
90. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3): 706-713.
91. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):932-8.

92. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):204-12.
93. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int.* 2012 Nov;110(9):1262-9.
94. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Revize standardů 2012 [online]. Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky [2005-2014], [cit. 5. 9. 2014]. Dostupný z: http://www.srobf.cz/dokumenty/standardy_radacni_onkologie_2012.pdf. ISSN 1801-7487
95. No authors listed. Management of localised prostate cancer: watchful waiting, surgery or radiation therapy, depending on the natural course, which is often relatively slow. *Prescrire Int.* 2012 Oct;21(131):242-8.
96. Odrážka K, Doležel M, Vanasek J, et al. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Urol.* 2010;17:784-790.
97. Odrážka K, Doležel M, Vanasek J, et al. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13:138-43.
98. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, et al. Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru. *Klin. Onkol.* 2013;26:415-420
99. Odrážka K., Doležel M., Vaňásek J. Zevní radioterapie karcinomu prostaty. *Postgraduální medicína* 2012; 14(5):, 553-560
100. Olsson AY, Bjartell A, Lilja H, et al. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer.* 2005 Jan 10;113(2):290-7.
101. Palmerola R, Smith P, Elliot V, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol.* 2012 Dec;19(6):6542-7.
102. Paluska P, Hanus J, Sefrova J, et al. Utilization of cone beam CT for reconstruction of dose distribution delivered in image-guided radiotherapy of

- prostate carcinoma - bony landmark setup compared to fiducial markers setup. *J Appl Clin Med Phys*. 2013 May 6;14(3):4203.
103. Paluska P, Hanus J, Sefrova J, et al. Utilization of cone-beam CT for offline evaluation of target volume coverage during prostate image-guided radiotherapy based on bony anatomy alignment. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2012 May 5;17(3):134-40.
104. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843-8.
105. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5): 1043-1047.
106. Pederson AW, Fricano J, Correa D, et al. Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):235-41.
107. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1019-34.
108. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4): 1151-1161.
109. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body ¹⁸F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med*. 2008 Sep;113(6):895-904.
110. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, 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.
111. Pilepich MV, Krall J, George FW, et al. Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(10): 1861-1867.
112. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive

- radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1243-52.
113. 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.
114. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jan 1;34(1):33-9.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, et al. Spine Metastases in Prostate Cancer: Comparison of [99m Tc]MDP Wholebody Bone Scintigraphy, [18 F]Choline PET/CT, and [18 F]NaF PET/CT. *BJU Int*. 2013 Dec 9. doi: 10.1111/bju.12599. [Epub ahead of print]
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):33-7.
124. Salminen E, Hogg A, Binns D, et al. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol*. 2002;41(5):425-9.
125. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):111-20.
126. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2074-81.
127. Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken RK, et al. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother. Oncol*. 1992;23:53-54.
128. Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F, et al. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1843–7.
129. Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, et al. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003 Feb;66(2):151-7.
130. 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.
131. 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.

132. Sefrova J, Odrazka K, Paluska P, et al. Magnetic resonance imaging in postprostatectomy radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82:911-918.
133. Seisen T, Drouin SJ, Phé V, et al. Current role of image-guided robotic radiosurgery (Cyberknife®) for prostate cancer treatment. *BJU Int.* 2013 May;111(5):761-6.
134. Shaffer R, Pickles T, Lee R, Moiseenko V. Deriving prostate alpha-beta ratio using carefully matched groups, long follow-up and the phoenix definition of biochemical failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15;79(4):1029-36.
135. Shultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 1;37(1):3-11.
136. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology.* 1999 Nov;213(2):473-80
137. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Dec 2;90(23):1817-23.
138. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):902-6.
139. Soggia P, Madonia M, Corbu C. Current role of prostatic transrectal ultrasound in the diagnosis of CaP. *Urologia* 2012 Apr-Jun;79(2):130-4.
140. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 455-459.
141. Staffurh J. Radiotherapy Development Board. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Oct;22(8):643-57.
142. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909-16.

143. 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.
144. 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(3): 635-642.
145. Studer UE, Whelan P, Albrecht 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.
146. Šefrová J, Odrážka K, Paluska P, et al. Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit? *Klin. Onkol.* 2010;23:78-85.
147. 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(1): 77-83.
148. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46.
149. 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.
150. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, et al. RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):614-20.
151. 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.
152. Vanasek J, Odrážka K, Dolezel M et al. Statistical analysis of dose-volume profiles and its implication for radiation therapy planning in prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul 15;86(4):769-76.
153. Vora SA, Wong WW, Schild SE, et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for

- localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 15;68(4):1053-8.
154. Vural B, Ozkan S, Bodur H. Is prostate-specific antigen a potential new marker of androgen excess in polycystic ovary syndrome? *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Apr;33(2):166-73.
155. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;54(1): 11-19.
156. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981;2(1):89-96
157. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
158. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
159. Wells A, Souto JC, Solava J, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist limits DU-145 prostate cancer growth by attenuating epidermal growth factor receptor signaling. *Clin Cancer Res*. 2002 Apr;8(4):1251-7
160. 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.
161. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4): 995-998.
162. Wong JR, Gao Z, Uematsu M, et al. Interfractional prostate shifts: review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5): 1396-1401.
163. 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.
164. 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.

165. Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology*. 1997 Mar;49(3A Suppl):38-45.
166. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):125-9.
167. 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.
168. 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.
169. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4): 1124-1129.
170. 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.
171. 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.

X. Přílohy

Tabulka 1. Porovnání stupnic hodnocení chronické gastrointestinální toxicity

| Grade RTOG | LENT | FC-LENT | |
|------------|--|---|--|
| G 1 | stolice <5x/den mírné křeče mírný průjem mírný dyskomfort mírné krvácení | stolice 2-4x/den odchod hlenu ≤1x/týden bolest vyžadující podání neopioidních analgetik <1x/týden tenesmy a nucení na stolicí vyžadující podání antidiarrhoika ≤2x/týden okultní krvácení vyžadující preparáty železa nebo projímadla povrchová ulcerace ≤1 cm ² vyžadující úpravu diety nebo projímadla striktura na >2/3 průměru vyžadující úpravu diety inkontinence vyžadující použití vložek <1x/týden | stolice 2-4x/den odchod hlenu ≤1x/týden bolest vyžadující podání neopioidních analgetik <1x/týden tenesmy a nucení na stolicí vyžadující podání antidiarrhoika ≤2x/týden okultní krvácení vyžadující preparáty železa nebo projímadla povrchová ulcerace ≤1 cm ² vyžadující úpravu diety nebo projímadla striktura na >2/3 průměru vyžadující úpravu diety inkontinence vyžadující použití vložek <1x/týden |
| G 2 | stolice >5x/den středně závažný průjem a dyskomfort výrazný odchod hlenu intermitentní krvácení | stolice 4-8x/den odchod hlenu >2x/týden vyžadující podání antidiarrhoik >2x/týden intermitentní bolest vyžadující pravidelné užívání neopioidních analgetik tenesmy a nucení na stolicí vyžadující antidiarrhoika >2x/týden krvácení >2x/týden vyžadující občasné transfuze povrchová ulcerace >1 cm ² vyžadující podání kortikoidů <1x/týden striktura na 1/3-2/3 průměru vyžadující občasné dilatace inkontinence vyžadující používání vložek >1x/týden | stolice 4-8x/den odchod hlenu >2x/týden vyžadující podání antidiarrhoik >2x/týden intermitentní bolest vyžadující pravidelné užívání neopioidních analgetik tenesmy a nucení na stolicí vyžadující antidiarrhoika >2x/týden krvácení >2x/týden vyžadující ≤2 koagulace povrchová ulcerace >1 cm ² vyžadující podání kortikoidů <1x/týden striktura na 1/3-2/3 průměru vyžadující občasné dilatace inkontinence vyžadující používání vložek >1x/týden |
| G 3 | obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgickou intervenci | stolice >8x/den trvalý odchod hlenu trvalá intenzivní bolest, vyžadující pravidelné užívání opioidních analgetik trvalé nucení na stolicí vyžadující antidiarrhoika >2x/den krvácení denně, vyžadující časté transfuze hluboká ulcerace vyžadující podání kortikoidů v klyzmatu nebo hyperbaroxii striktura na <1/3 průměru vyžadující pravidelné dilatace inkontinence vyžadující trvalé používání vložek | stolice >8x/den trvalý odchod hlenu trvalá intenzivní bolest, vyžadující pravidelné užívání opioidních analgetik trvalé nucení na stolicí vyžadující antidiarrhoika >2x/den krvácení vyžadující >2 koagulace nebo transfuzi hluboká ulcerace vyžadující podání kortikoidů v klyzmatu nebo hyperbaroxii striktura na <1/3 průměru vyžadující pravidelné dilatace inkontinence vyžadující trvalé používání vložek |
| G 4 | nekróza perforace píštěl | nekontrolovatelný průjem vyžadující kolostomii trvalý odchod hlenu refrakterní na léčbu vyčerpávající bolest refrakterní na léčbu nebo vyžadující chirurgické ošetření trvalé nucení na stolicí vyžadující kolostomii výrazné krvácení vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii perforace nebo píštěl vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii kompletní obstrukce vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii inkontinence vyžadující kolostomii | nekontrolovatelný průjem vyžadující kolostomii trvalý odchod hlenu refrakterní na léčbu vyčerpávající bolest refrakterní na léčbu nebo vyžadující chirurgické ošetření trvalé nucení na stolicí vyžadující kolostomii výrazné krvácení vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii perforace nebo píštěl vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii kompletní obstrukce vyžadující chirurgické řešení nebo kolostomii inkontinence vyžadující kolostomii |
| G 5 | fatální toxicita – úmrtí | fatální toxicita - úmrtí nebo kolostomie | fatální toxicita - úmrtí nebo kolostomie |

Zkratky: RTOG=Radiation Therapy Oncology Group, LENT=Late Effects Normal Tissue Scale, FC-LENT=Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale.

Tabulka 2. Vienna Rectoscopy Score

| SKÓRE | Kongesce sliznice | Teleangiektasie | Ulcerace | Striktura | Nekróza |
|--------------|--|----------------------------------|---|--|----------------------------|
| 0 | 1-fokální zarudnutí a otok | 0-žádné | 0-bez ulcerace | 0-žádná | 0-bez nekrózy |
| 1 | 2-difúzní nesplývající zarudnutí a otok | 1-jednotlivé | 0-bez ulcerace | 0-žádná | 0-bez nekrózy |
| 2 | 3-difúzní splývající zarudnutí a otok | 2- mnohočetné nesplývající | 0-bez ulcerace | 0-žádná | 0-bez nekrózy |
| 3 | 0-3 | 3- mnohočetné splývající | 1-povrchová ulcerace <1 cm ² | 0-žádná | 0-bez nekrózy |
| 4 | 0-3 | 0-3 | 2-povrchová ulcerace >1 cm ² | 1-zúžení na >2/3 průměru | 0-bez nekrózy |
| 5 | 0-3 | 0-3 | 3-hluboká ulcerace 4-píštěl, perforace | 2-zúžení na 1/3-2/3 průměru 3-zúžení na <1/3 průměru 4-kompletní obstrukce | 1- jakákoliv nekróza |

Tabulka 3. Stupně rizika relapsu dle National Comprehensive Cancer Network guidelines

| Riziko | Klinické stadium | Gleason skóre | PSA (ng/ml) |
|----------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| Nízké | T1-T2a | 2-6 | ≤10 |
| Střední | T2b-T2c | 7 | 10-20 |
| Vysoké | T3a – T4 | 8-10 | ≥20 |

Tabulka č. 4 – charakteristika souboru

| | IMRT | 3D-CRT |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Počet pacientů | 233 | 320 |
| Věk | 69,3 (51-84) | 69,1 (48-81) |
| Stadium | | |
| T1 | 16 (6,9 %) | 50 (15,6 %) |
| T2 | 92 (39,5 %) | 174 (54,4 %) |
| T3 | 125 (53,6 %) | 96 (30 %) |
| GS | | |
| 2-6 | 164 (70,4 %) | 239 (74,7 %) |
| 7 | 44 (18,9 %) | 45 (14,1 %) |
| 8-10 | 25 (10,7 %) | 36 (11,2 %) |
| PSA (medián) | 10,0 (0,6-78,9) | 12,1 (0,1-150,0) |
| Riziko | | |
| Nízké | 24 (10,3 %) | 59 (18,4 %) |
| Střední | 73 (31,3 %) | 110 (34,4 %) |
| Vysoké | 136 (58,4 %) | 151 (47,2 %) |
| Provedení PLA | 71 (30,5 %) | 97 (30,3 %) |
| Předchozí výkon na prostatě | | |
| Biopsie | 202 (86,7 %) | 222 (69,4 %) |
| TURP | 22 (9,4 %) | 75 (23,4 %) |
| TVPE | 9 (3,9 %) | 23 (7,2 %) |
| Dávka (Gy – počet pacientů) | 78 – 160 (68,7 %) 82 – 73 (31,3 %) | 70 – 229 (71,6 %) 74 – 91 (28,4 %) |
| Hormonální ablace | | |
| Bez hormonální ablace | 87 (37,3 %) | 191 (59,7 %) |
| Neadjuvantní | 129 (55,4 %) | 102 (31,9 %) |
| Neoadjuvantní + adjuvantní | 17 (7,3 %) | 27 (8,4 %) |
| Follow-up (měsíce) | 60 (7,2 – 110,4) | 104,4 (2,4 – 180) |

Tabulka 5. EORTC/RTOG kritéria pro hodnocení akutní gastrointestinální (GI) toxicity

| Stupeň | Symptomy |
|--------|--|
| 1 | Zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu Nepříjemné pocity v konečníku nevyžadující medikamentózní léčbu |
| 2 | Průjem vyžadující parasymptolytika Odchod hlenu nevyžadující vložky Bolesti v konečníku 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 6. EORTC/RTOG kritéria pro hodnocení akutní genitourinární (GU) toxicity

| 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 |

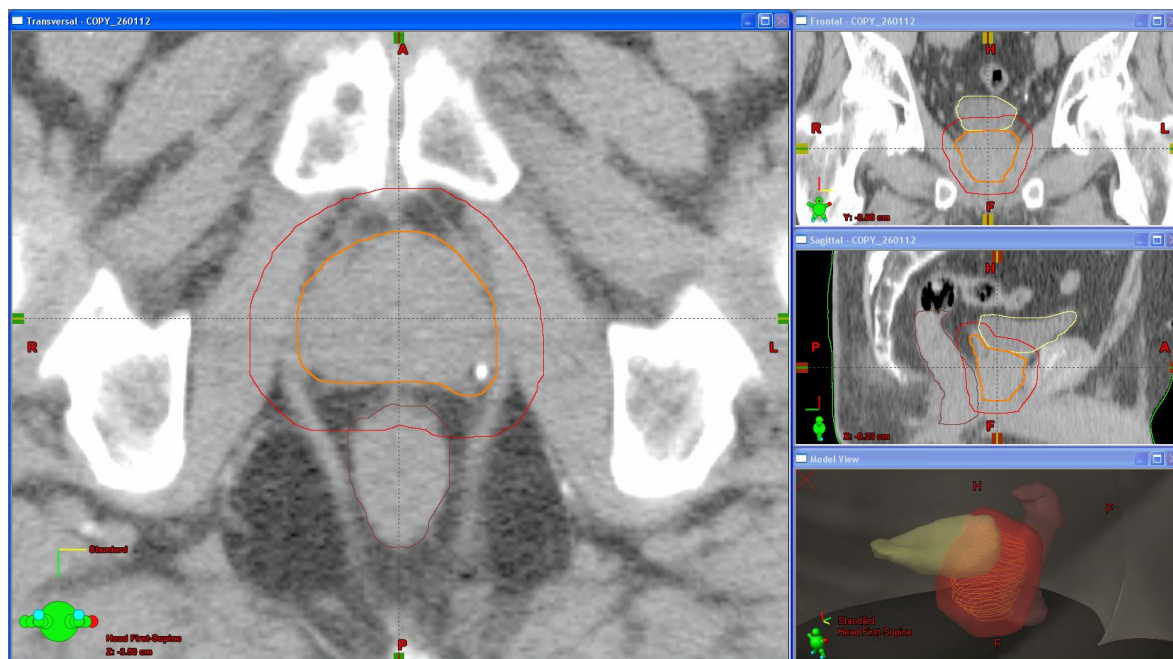
Tabulka 7. RTOG+FC-LENT kritéria pro hodnocení chronické GI toxicity

| Stupeň | Symptomy |
|--------|---|
| 1 | Průjem nevyžadující pravidelné užívání léků Frekvence stolice 3-5x denně Příměs krve ve stolici maximálně 1x týdně Tenesmy nevyžadující analgetika Inkontinence stolice nevyžadující používání vložek |
| 2 | Průjem vyžadující léky častěji než 2x týdně Frekvence stolice častěji než 5x denně Intermittentní krvácení minimálně 2x týdně Krvácení vyžadující 1-2 koagulace Intermittentní používání vložek pro inkontinenci stolice Bolesti vyžadující pravidelné užívání analgetik |
| 3 | Průjem vyžadující léky častěji než 2x denně Krvácení vyžadující transfúzi nebo více než 2 koagulace Stálé používání vložek pro inkontinenci stolice Pravidelné užívání opiátů pro bolesti |
| 4 | Nekróza, perforace, píštěl vyžadující operaci |

Tabulka 8. RTOG+FC-LENT kritéria pro hodnocení chronické GU toxicity

| Stupeň | Symptomy |
|--------|--|
| 1 | Nykturie 2x častěji oproti výchozímu stavu Hematurie maximálně 1x týdně Dribbling nevyžadující používání vložek Dysurie nevyžadující používání analgetik |
| 2 | Nykturie více než 2x častěji oproti výchozímu stavu Intermitentní hematurie minimálně 2x týdně Intermitentní hematurie vyžadující 1-2 koagulace Intermitentní používání vložek pro inkontinenci Pravidelné užívání analgetik |
| 3 | Nykturie častěji než á 1 hod Hematurie vyžadující transfúzi nebo více než 2 koagulace Striktura uretry vyžadující dilataci nebo TURP Stálé používání vložek pro inkontinenci Pravidelné užívání opiátů pro bolesti |
| 4 | Těžká hemoragická cystitida, nekróza nebo svráštělý měchýř vyžadující cystektomii nebo diverzi moče |

Obrázek 1: Kontury cílových objemů a rizikových orgánů v transverzálním, koronárním a sagitálním řezu a prostorová rekonstrukce objemů



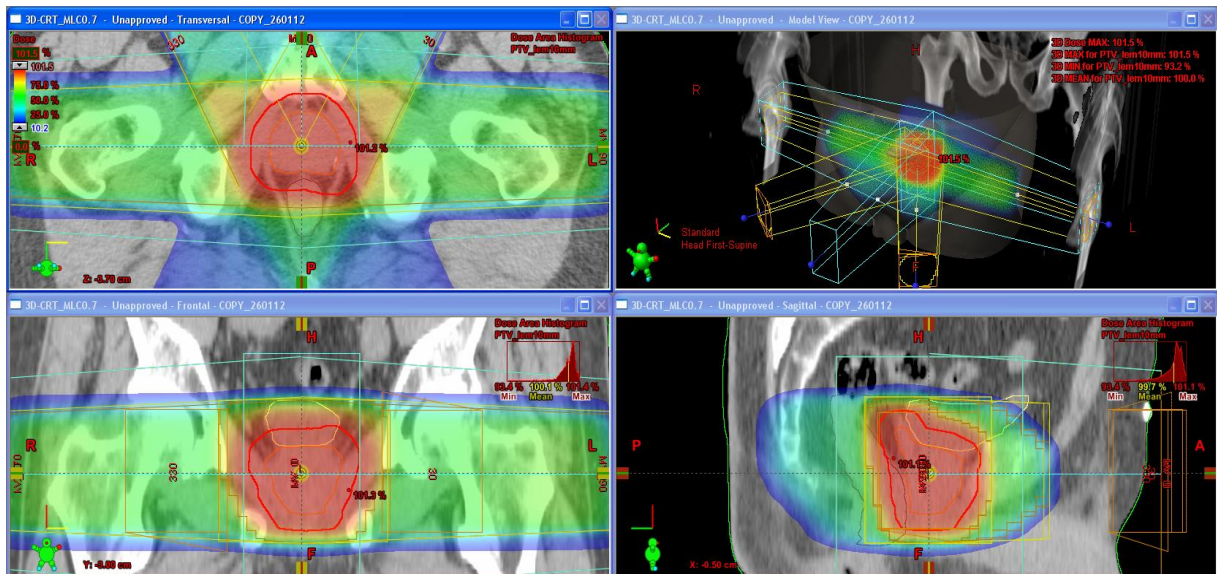
CTV- oranžová

PTV – červená

Rektum – hnědá

Močový měchýř - žlutá

Obrázek 2: Ozařovací plán technikou 3D-CRT



Transverzální, koronární a sagitální řez se zobrazením dávkové distribuce a zobrazení vstupních polí.

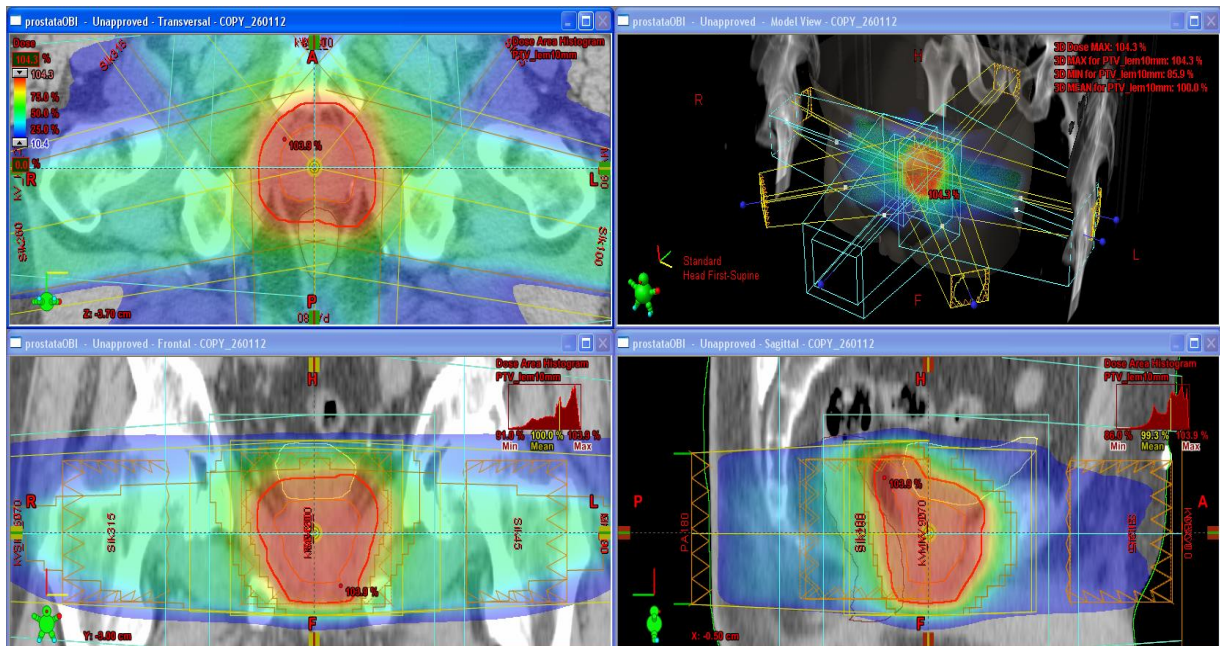
CTV – oranžová kontura

PTV – červená kontura

Močový měchýř – žlutá kontura

Rektum – hnědá kontura

Obrázek 3: Ozařovací plán technikou IMRT



Transverzální, koronární a sagitální řez se zobrazením dávkové distribuce a zobrazení vstupních polí.

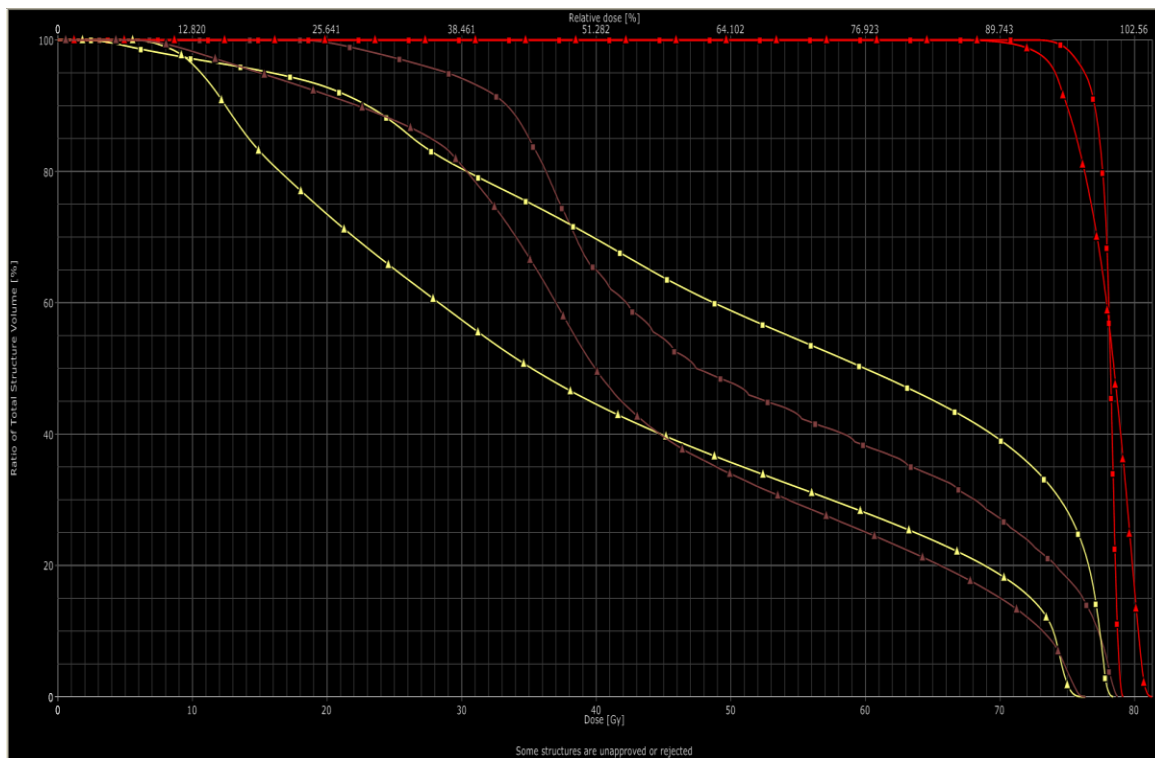
CTV – oranžová kontura

PTV – červená kontura

Močový měchýř – žlutá kontura

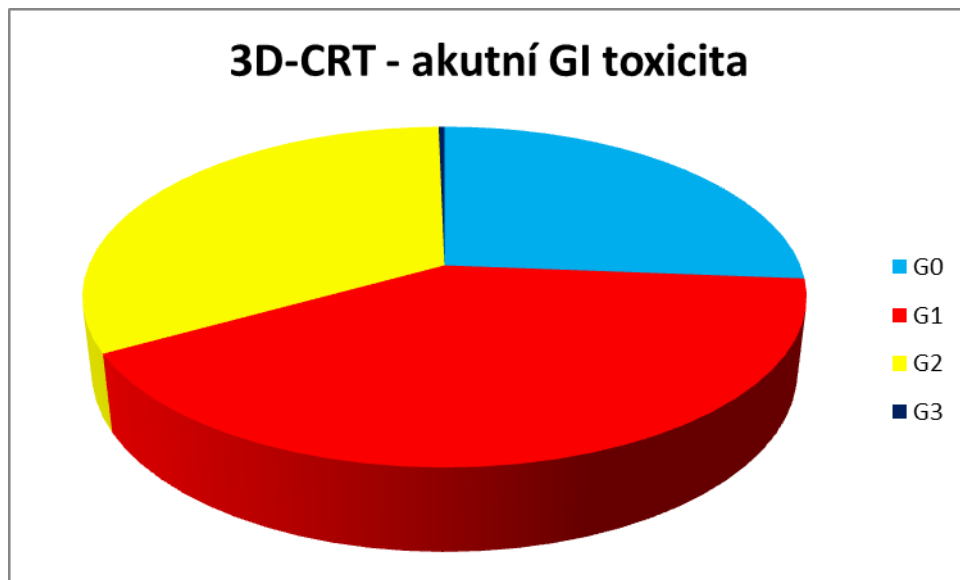
Rektum – hnědá kontura

Obrázek 4: Porovnání dávkově objemových histogramů pro plán 3D-CRT a IMRT

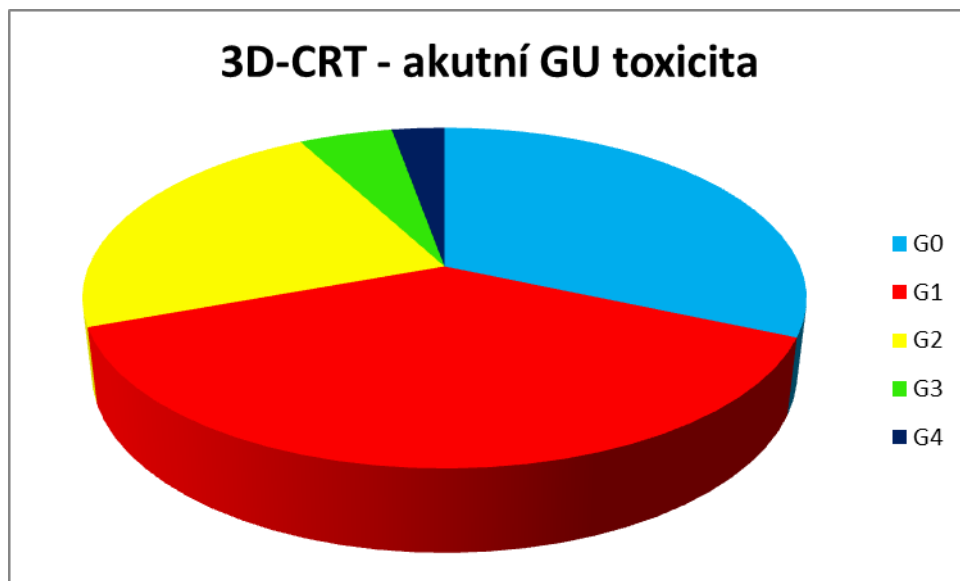


PTV – červeně
Rectum – hnědě
Močový měchýř – žlutě
IMRT – trojúhelníčky
3D-CRT - čtverečky

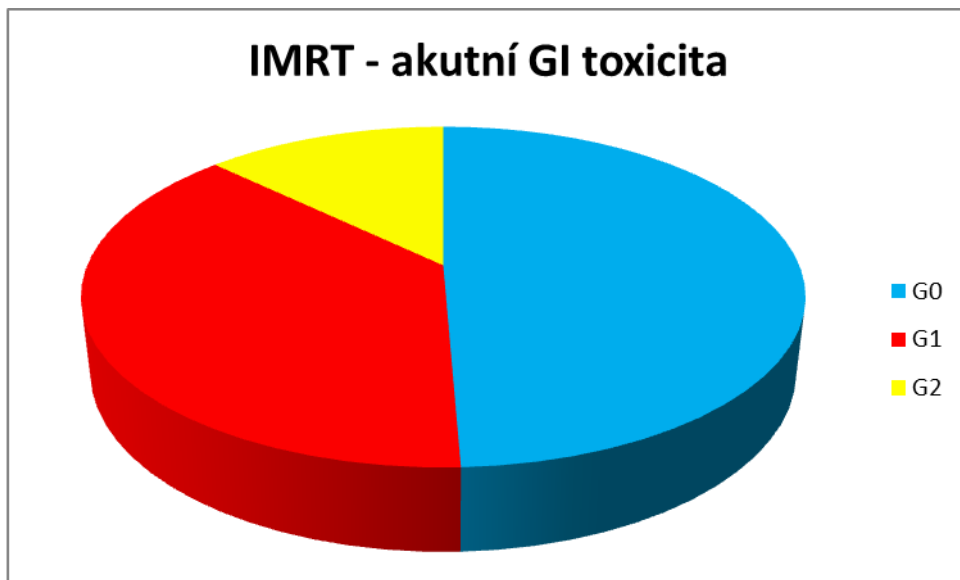
Graf 1: Incidence akutní gastrointestinální toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT



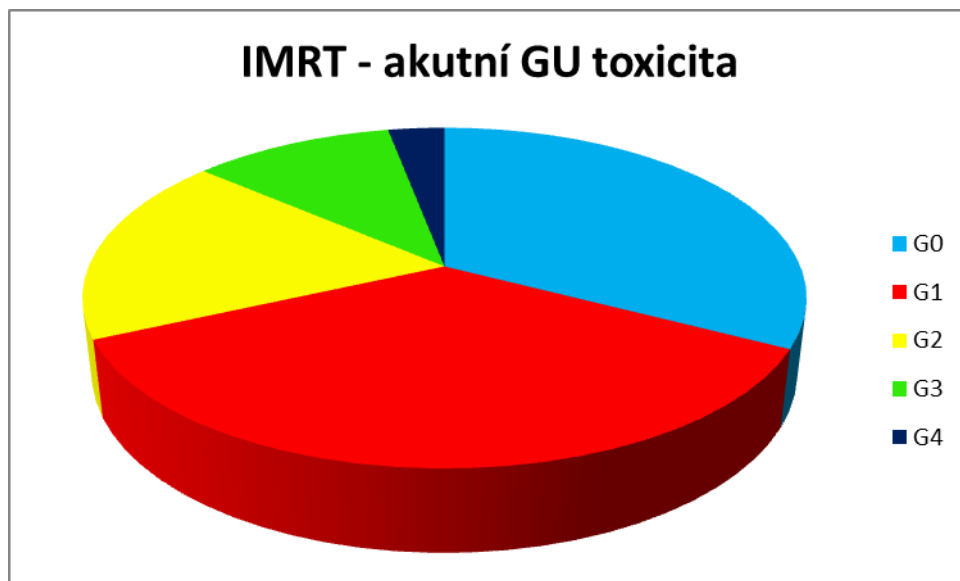
Graf 2: Incidence akutní genitourinární toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT



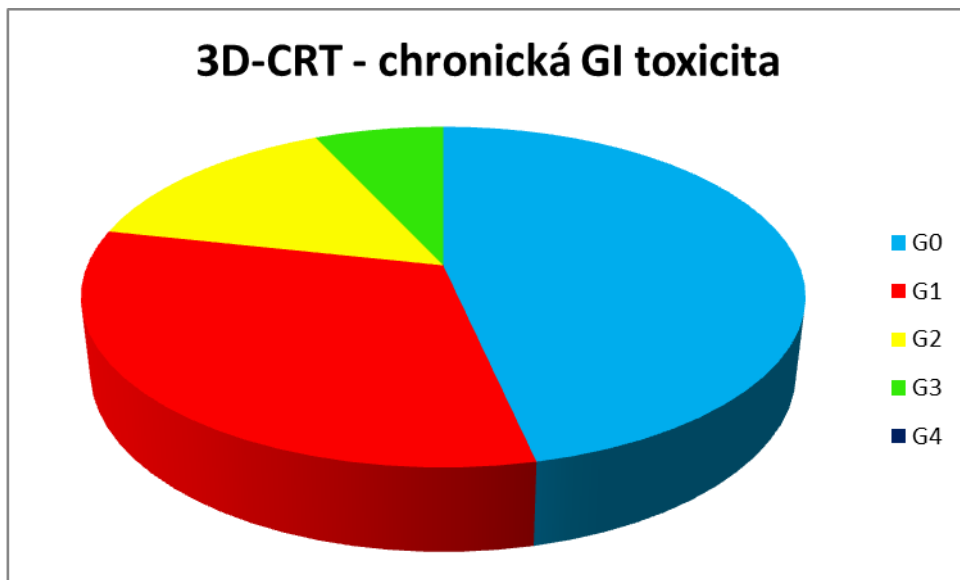
Graf 3: Incidence akutní gastrointestinální toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou IMRT



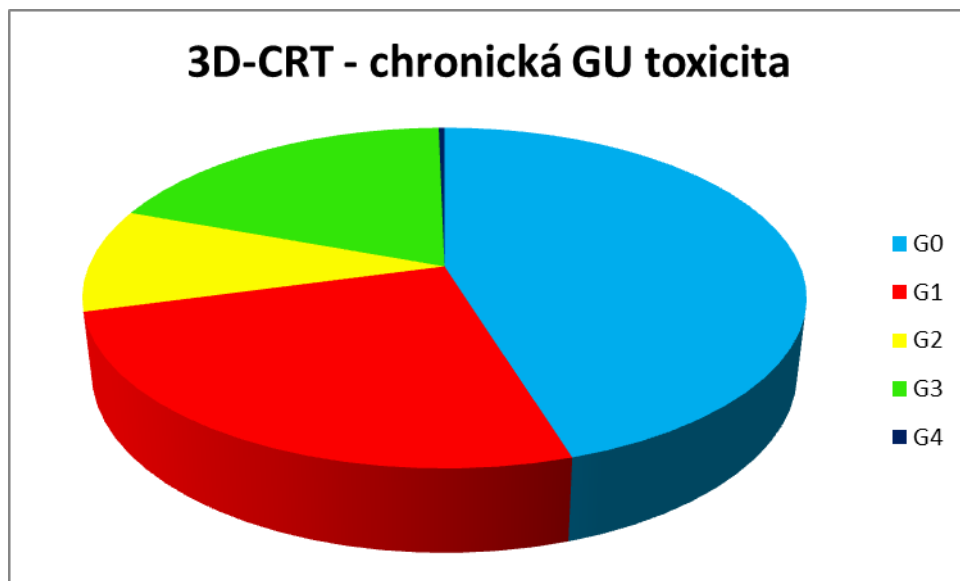
Graf 4: Incidence akutní genitourinární toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou IMRT



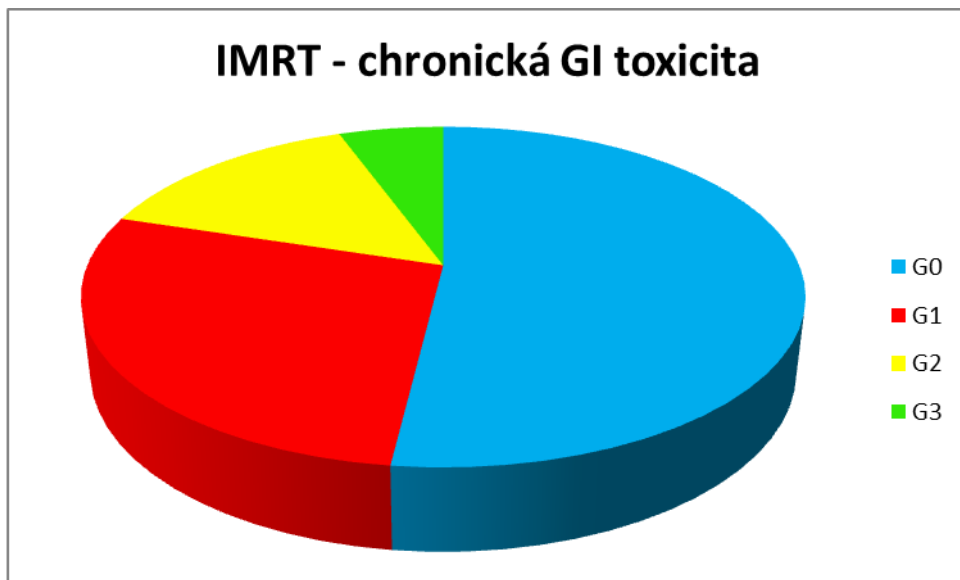
Graf 5: Incidence chronické gastrointestinální toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT



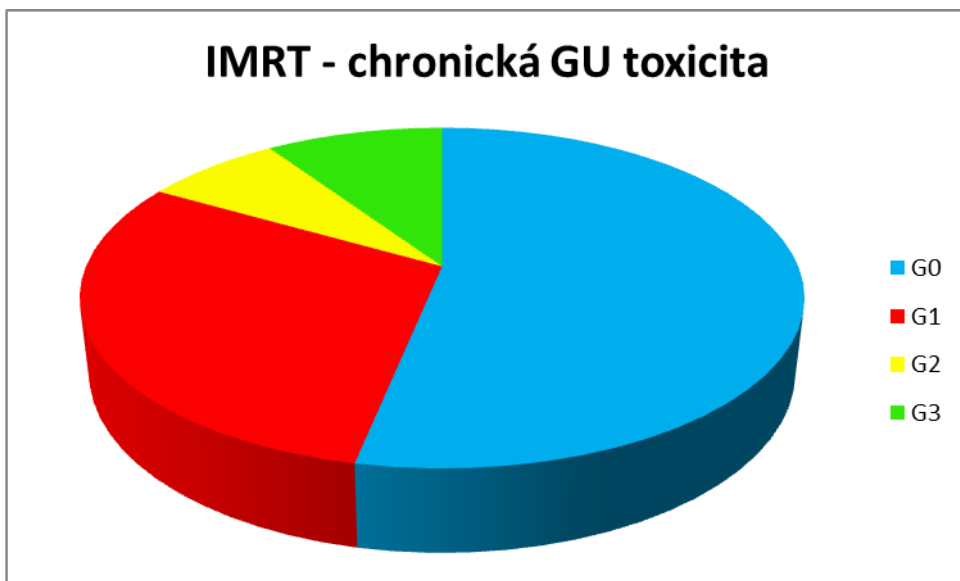
Graf 6: Incidence chronické genitourinární toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT



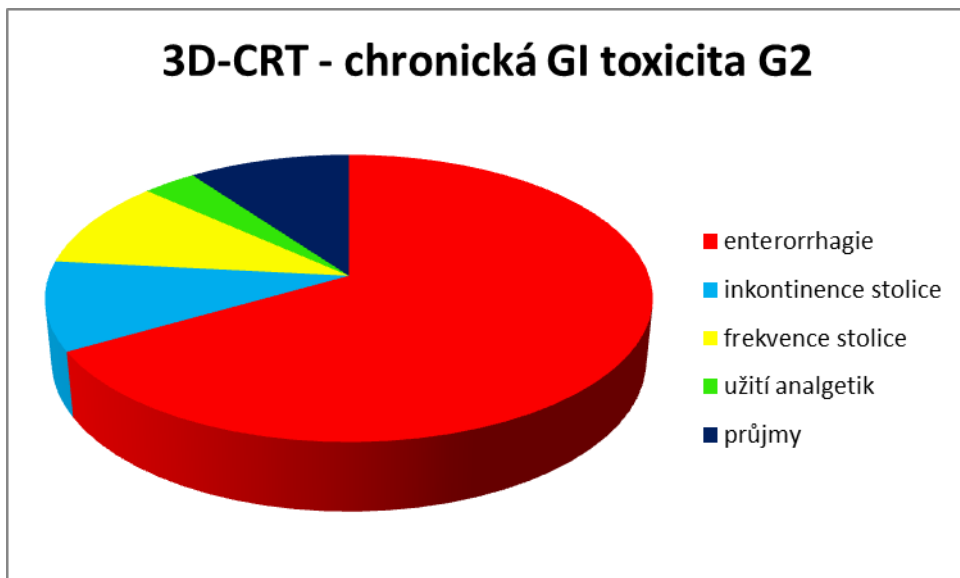
Graf 7: Incidence chronické gastrointestinální toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou IMRT



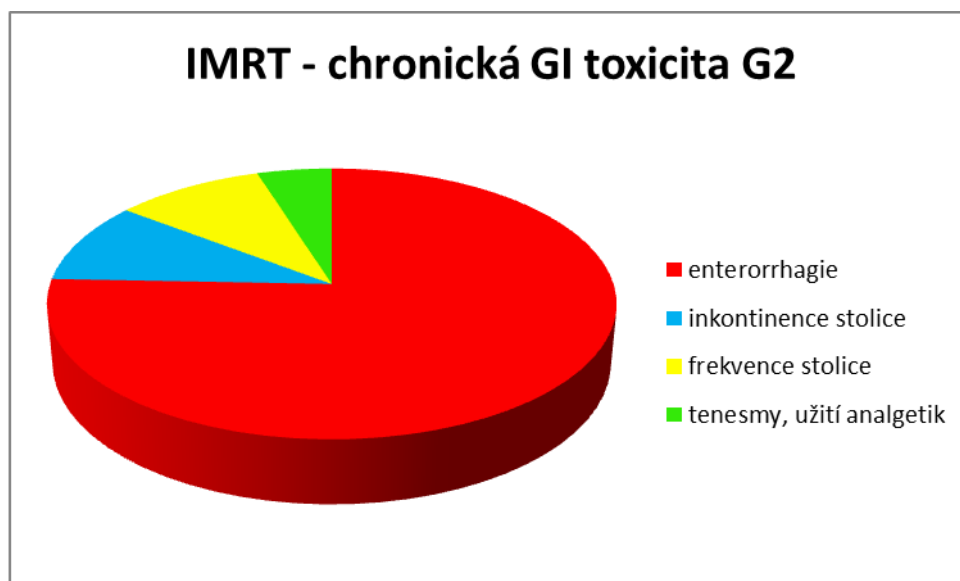
Graf 8: Incidence chronické genitourinární toxicity ve skupině pacientů ozářených technikou IMRT



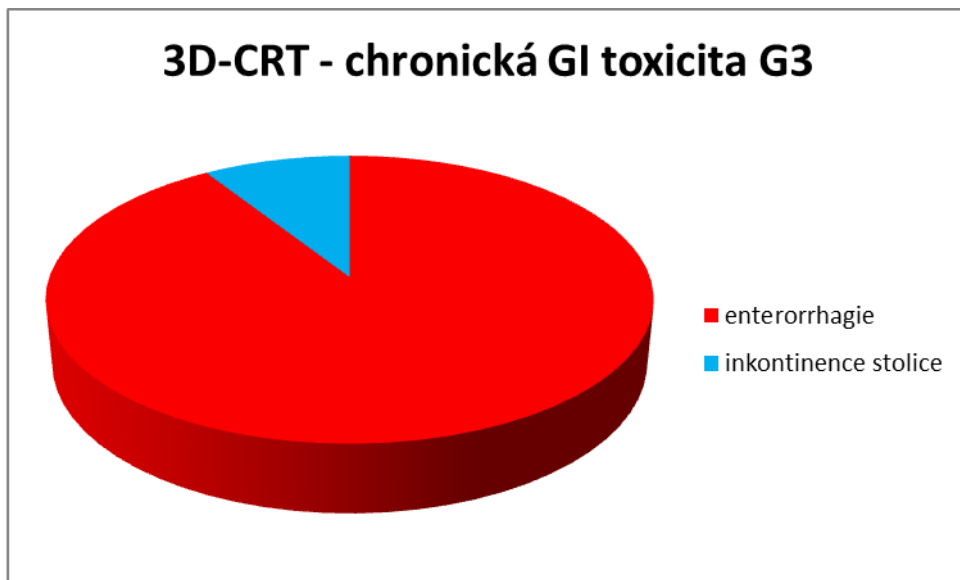
Graf č. 9 – podíl symptomů na chronické gastrointestinální toxicitě G2 u pacientů po ozáření technikou 3D-CRT



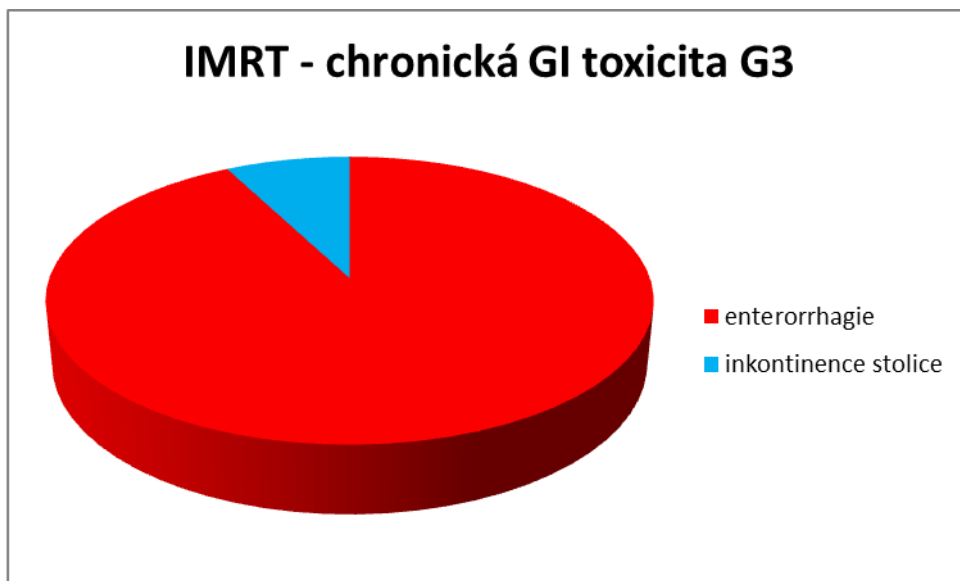
Graf č. 10 – podíl symptomů na chronické gastrointestinální toxicitě G2 u pacientů po ozáření technikou IMRT



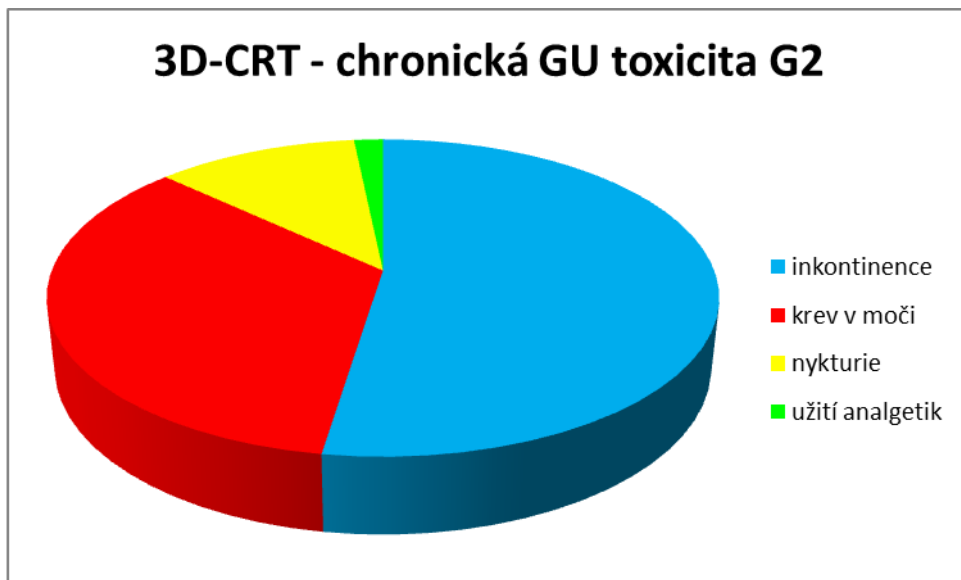
Graf č. 11 – podíl symptomů na chronické gastrointestinální toxicitě G3 u pacientů po ozáření technikou 3D-CRT



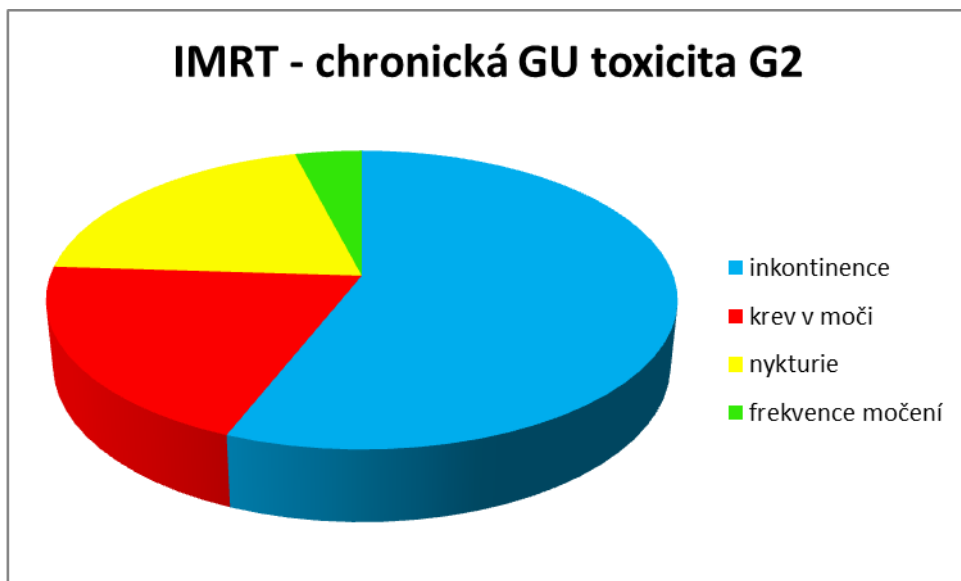
Graf č. 12 – podíl symptomů na chronické gastrointestinální toxicitě G3 u pacientů po ozáření technikou IMRT



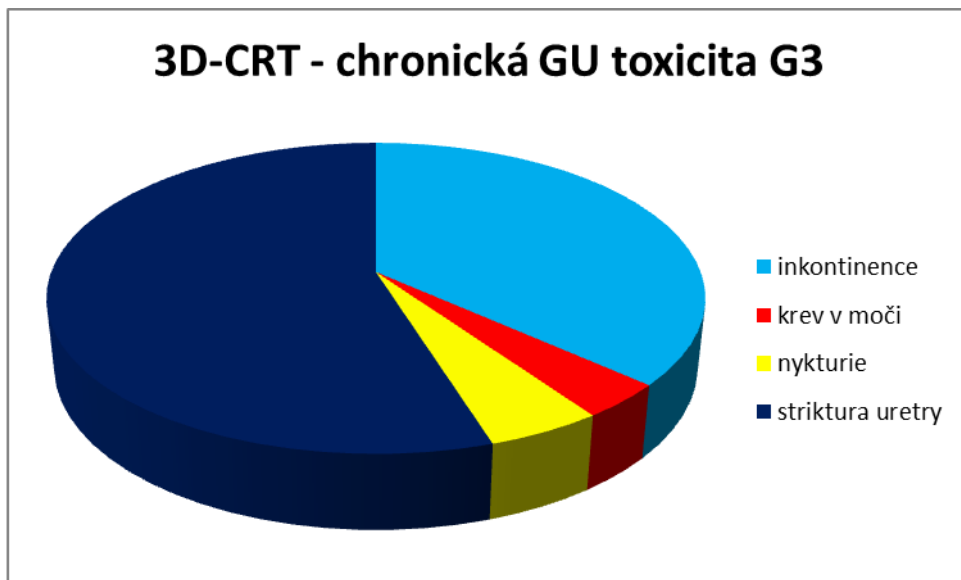
Graf č. 13 – podíl symptomů na chronické genitourinární toxicitě G2 u pacientů po ozáření technikou 3D-CRT



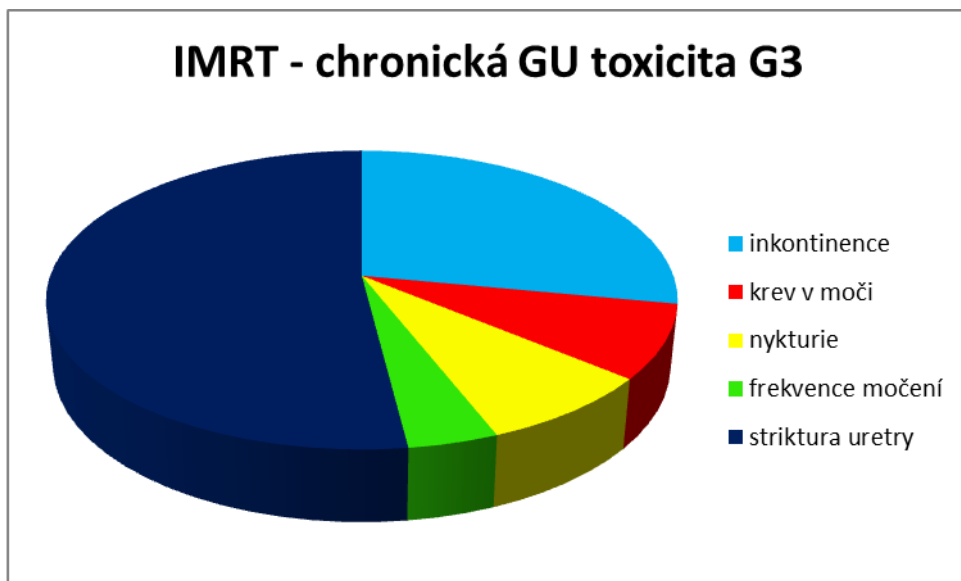
Graf č. 14 – podíl symptomů na chronické genitourinární toxicitě G2 u pacientů po ozáření technikou IMRT



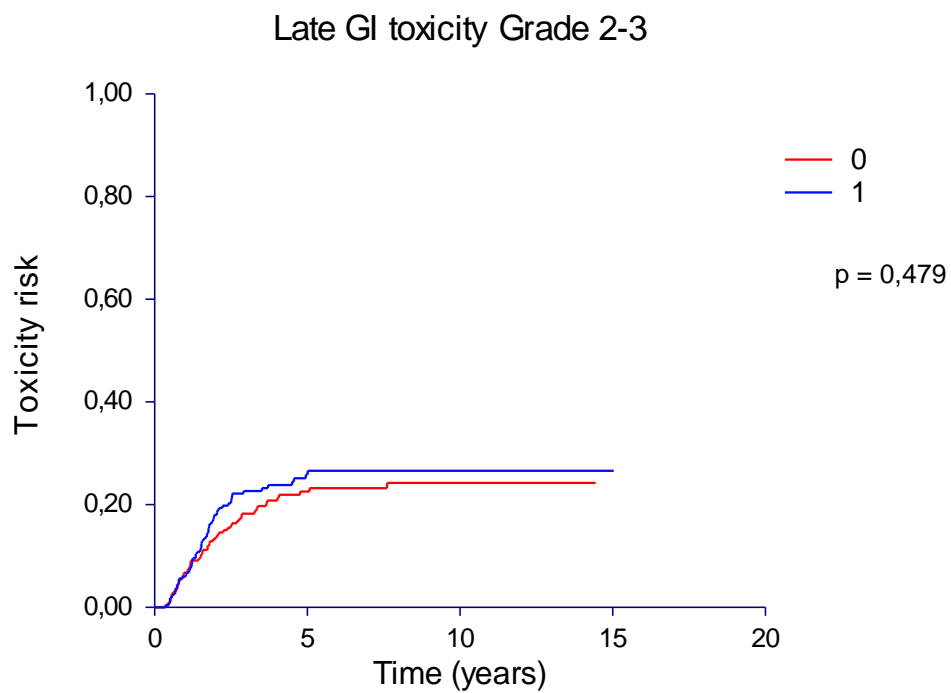
Graf č. 15 – podíl symptomů na chronické genitourinární toxicitě G3 u pacientů po ozáření technikou 3D-CRT



Graf č. 16 – podíl symptomů na chronické genitourinární toxicitě G3 u pacientů po ozáření technikou IMRT



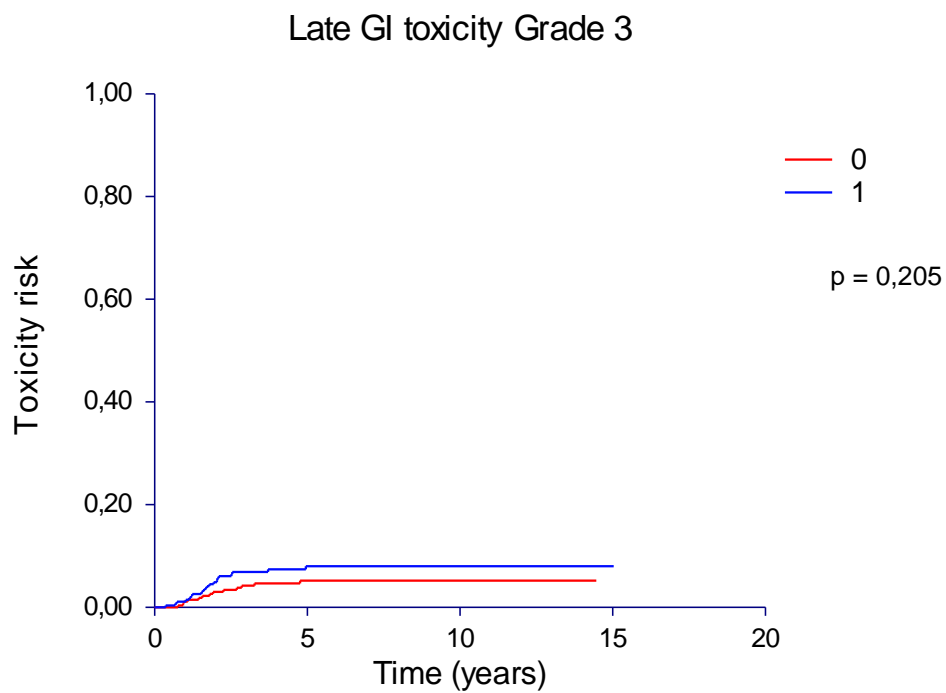
Graf č. 17 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G2-3 u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

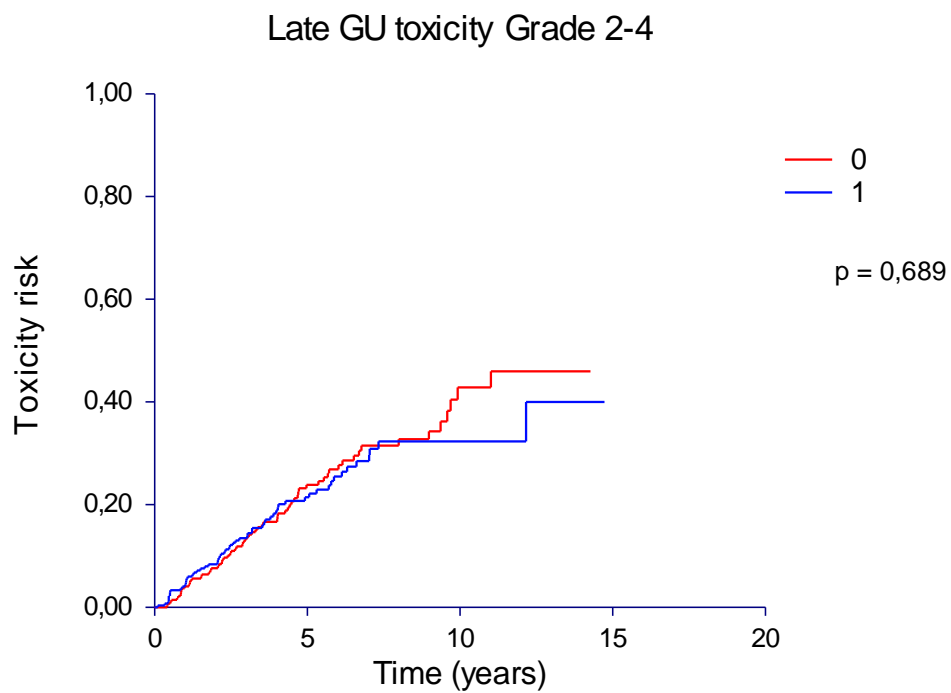
Graf č. 18 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G3 u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

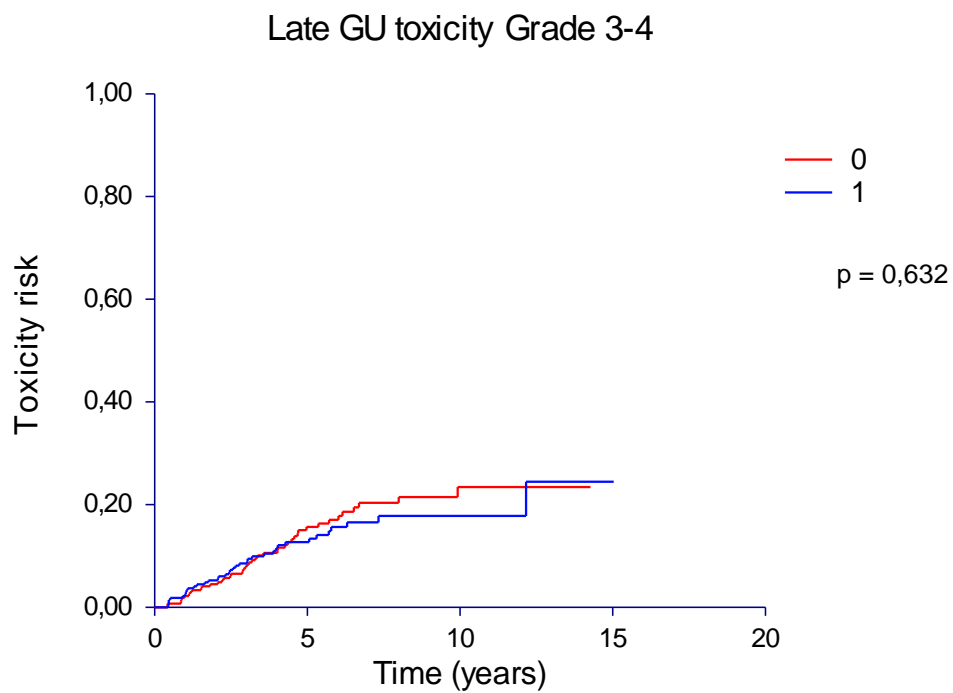
Graf č. 19 – porovnání chronické genitourinární toxicity G2-4 u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

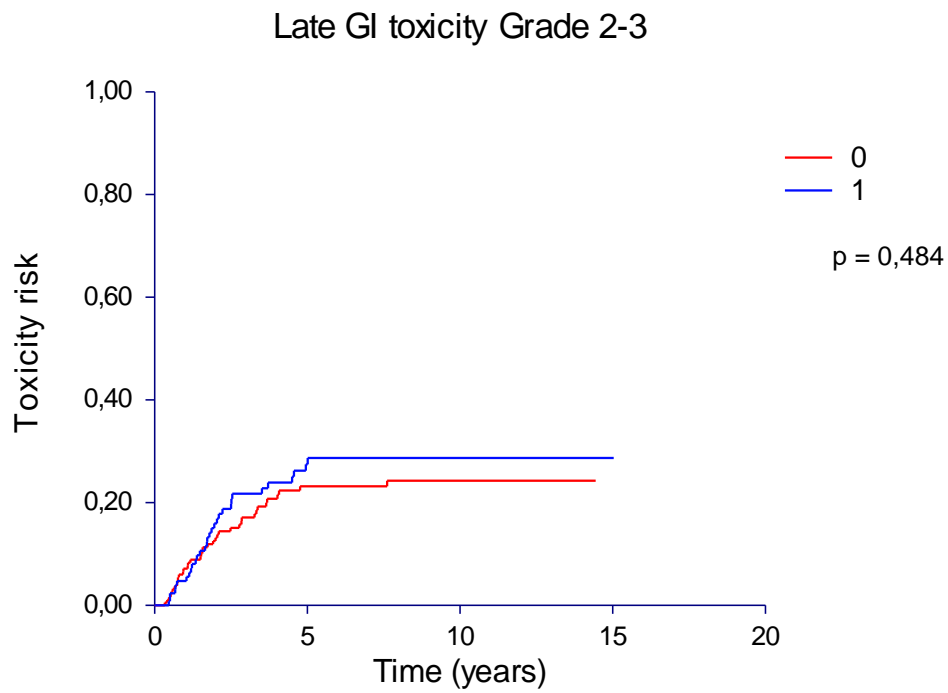
Graf č. 20 – porovnání chronické genitourinární toxicity G3-4 u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

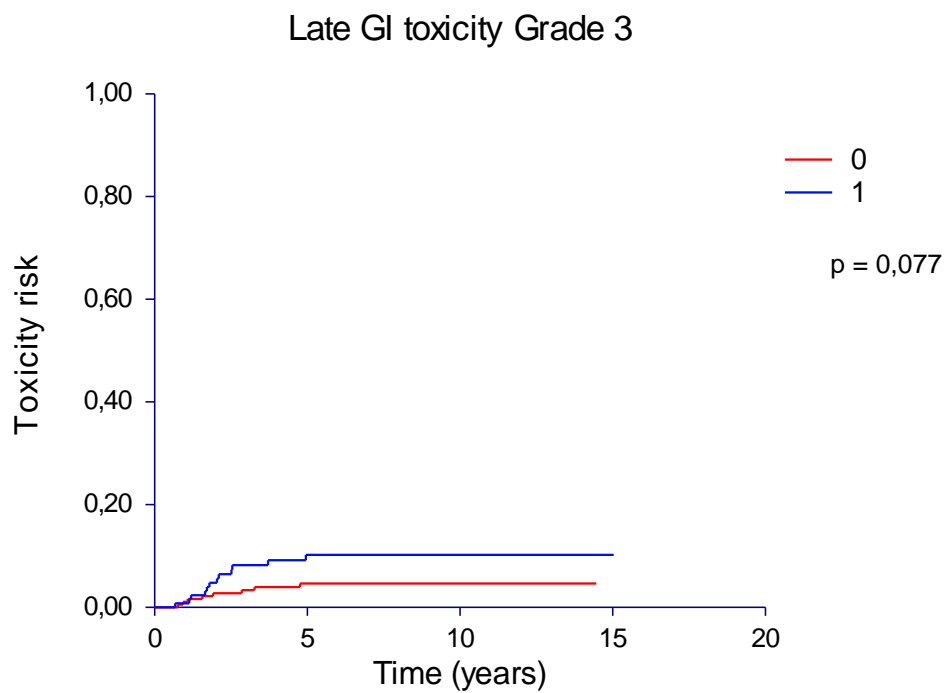
Graf č. 21 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G2-3 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

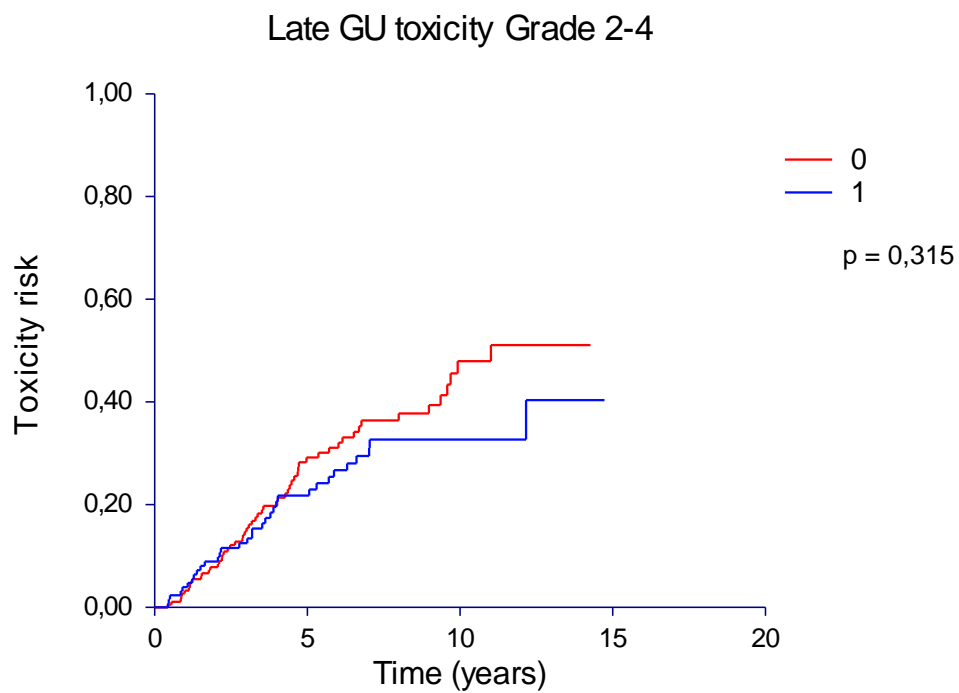
Graf č. 22 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G3 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

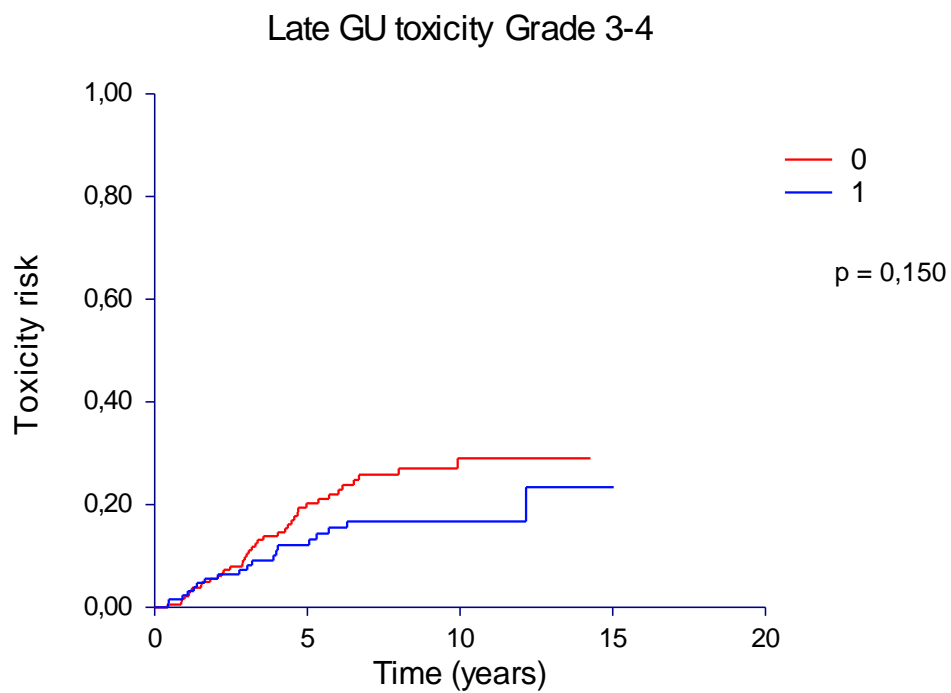
Graf č. 23 – porovnání chronické genitourinární toxicity G2-4 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

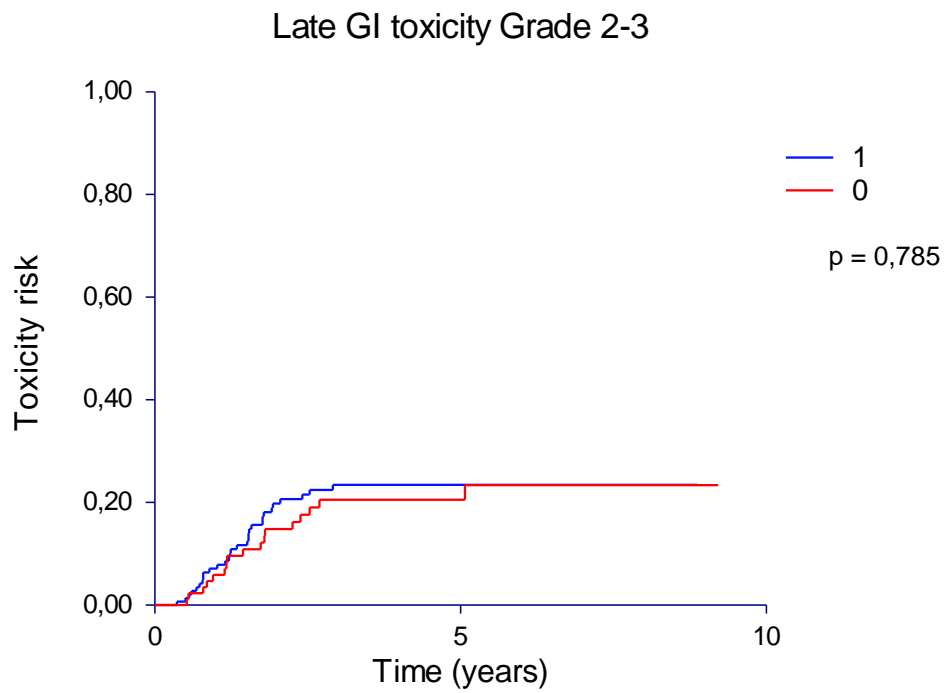
Graf č. 24 – porovnání chronické genitourinární toxicity G3-4 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

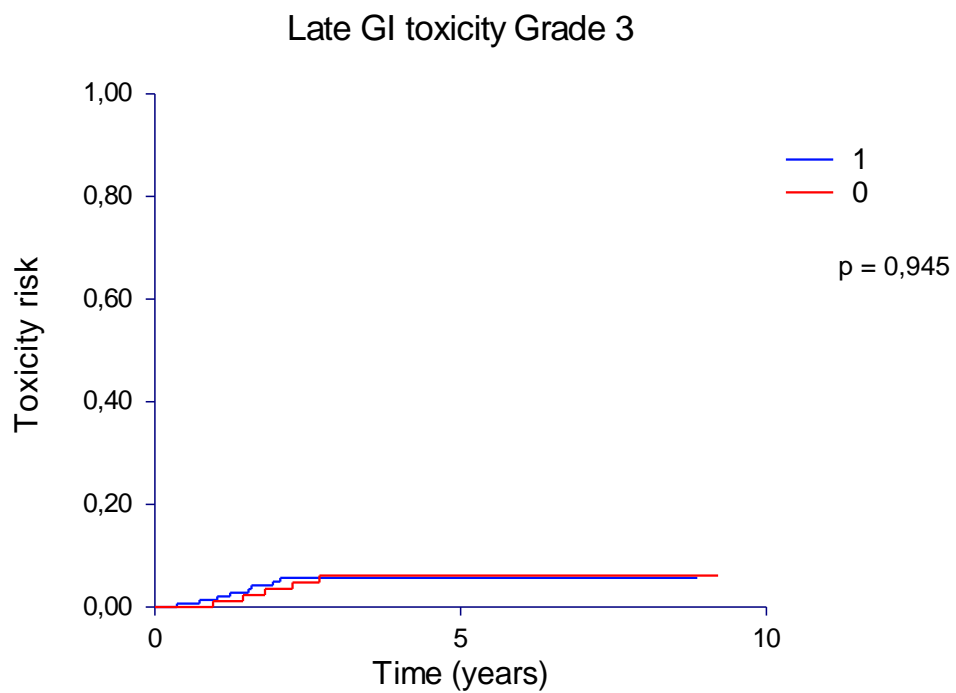
Graf č. 25 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G2-3 u pacientů ozářených technikou IMRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

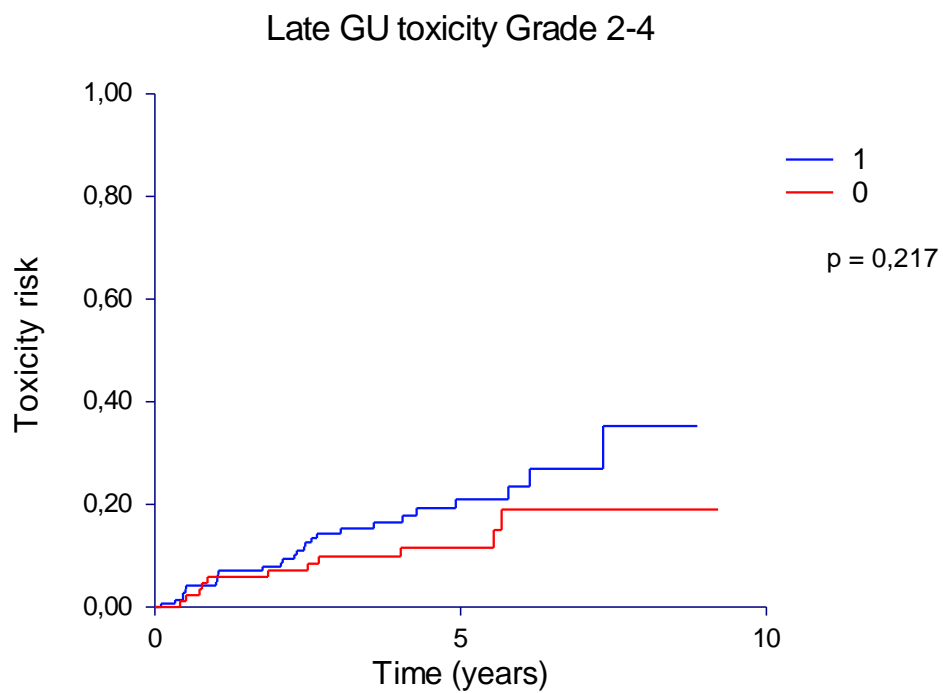
Graf č. 26 – porovnání chronické gastrointestinální toxicity G3 u pacientů ozářených technikou IMRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

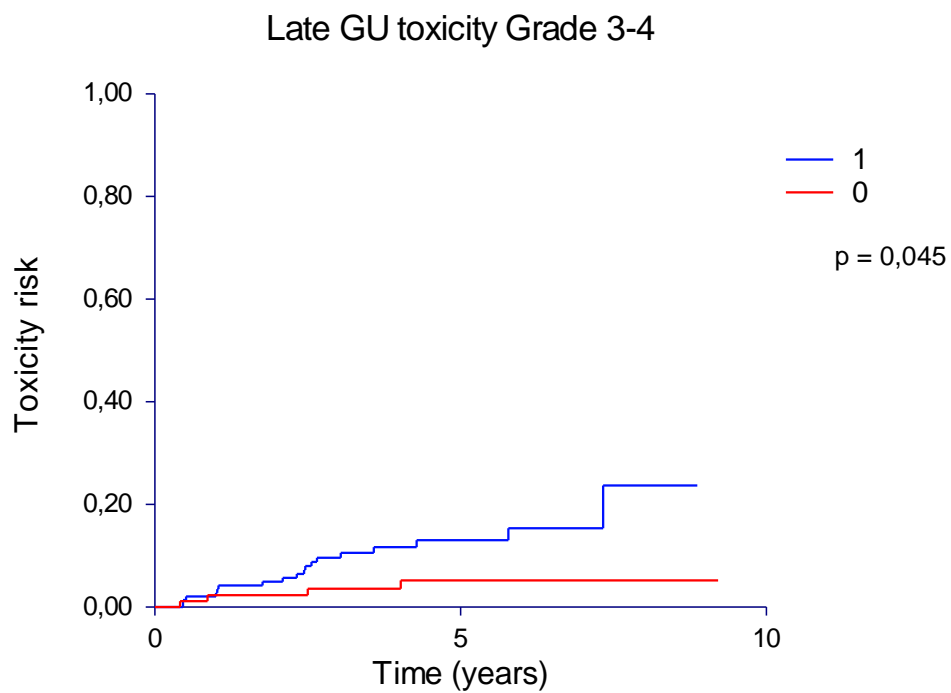
Graf č. 27 – porovnání chronické genitourinární toxicity G2-4 u pacientů ozářených technikou IMRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

1 – s hormonální terapií

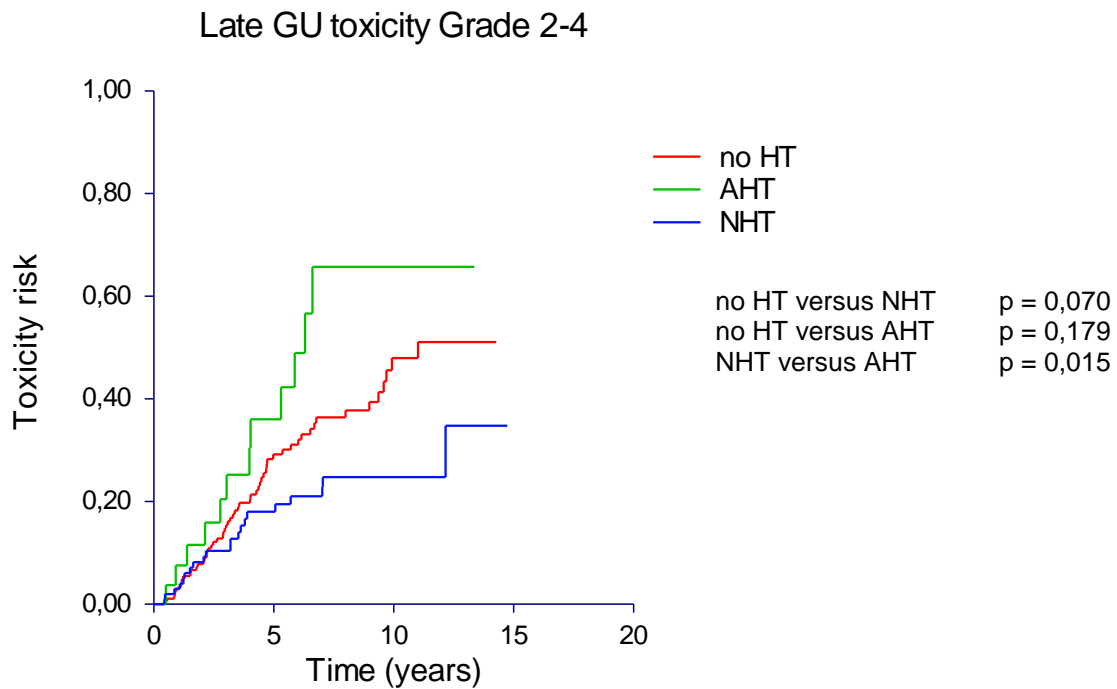
Graf č. 28 – porovnání chronické genitourinární toxicity G3-4 u pacientů ozářených technikou IMRT s hormonální terapií a bez hormonální terapie



0 – bez hormonální terapie

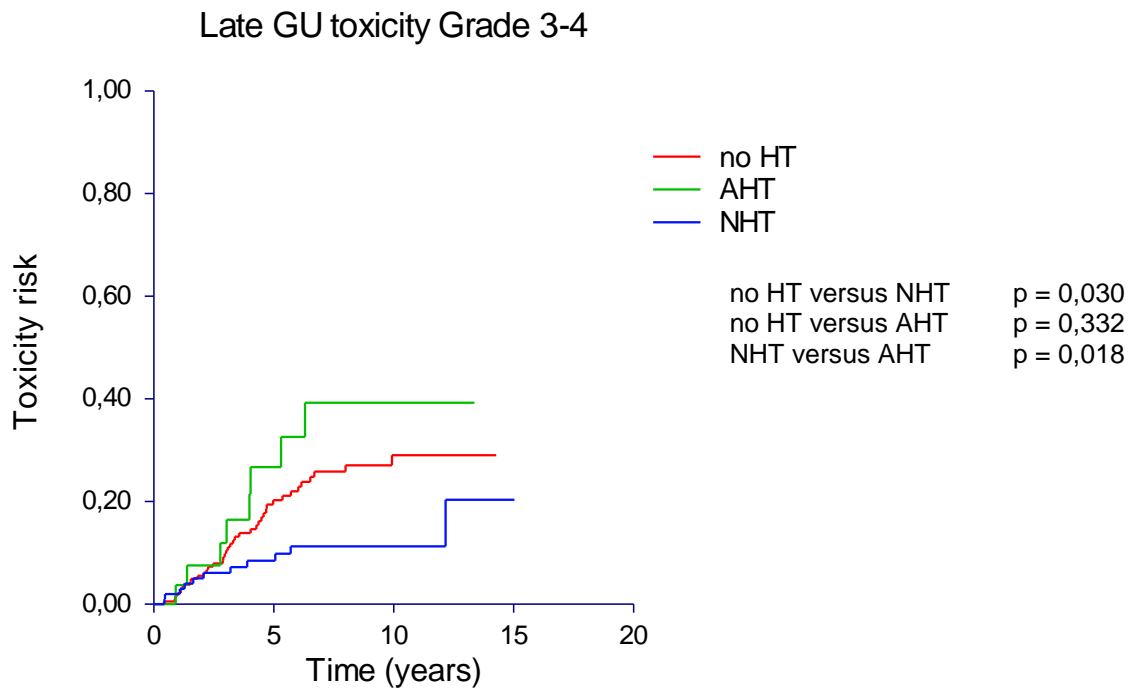
1 – s hormonální terapií

Graf č. 29 – porovnání chronické genitourinární toxicity G2-4 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT bez hormonální terapie, s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou



červeně – no HT - bez hormonální terapie
modře – NHT - neoadjuvantní hormonální terapie
zeleně – AHT - adjuvantní hormonální terapie

Graf č. 30 – porovnání chronické genitourinární toxicity G3-4 u pacientů ozářených technikou 3D-CRT bez hormonální terapie, s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou



červeně – no HT - bez hormonální terapie
modře – NHT - neoadjuvantní hormonální terapie
zeleně – AHT - adjuvantní hormonální terapie