
Z DISERTAČNÍCH PRACÍ

TROJROZMĚRNÁ KONFORMNÍ RADIOTERAPIE KARCINOMU PROSTATY: OZAŘOVACÍ TECHNIKA, AKUTNÍ TOXICITA

Karel ODRÁŽKA

Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Východiska a cíle: Porovnat konformní a konvenční ozařovací techniku a vyhodnotit akutní toxicitu u pacientů léčených trojrozměrnou konformní radioterapií (3D-CRT) pro lokalizovaný karcinom prostaty.

Materiál a metody: U 10 pacientů jsme vytvořili ozařovací plány pro konformní a konvenční techniku. S využitím objemových histogramů jsme u obou technik porovnávali expozici rizikových orgánů. Akutní toxicitu jsme vyhodnotili v souboru 116 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří byli léčeni pomocí 3D-CRT. Akutní gastrointestinální (GI) a genitourinární (GU) toxicita byla hodnocena podle skórovacího systému EORTC/RTOG.

Výsledky: Konformní technika významně šetřila rektum a močový měchýř oproti technice konvenční ($p < 0,005$). Expozice hlavic femurů byla vyšší u konformní techniky než u konvenční ($p < 0,005$). Akutní GI a GU toxicitu 2. stupně jsme pozorovali u 28,4 %, respektive u 12,9 % pacientů. Zaznamenali jsme pouze 1 případ GI toxicity 3. stupně (0,9 %). GU toxicita 3. a 4. stupně se vyskytla u 7 pacientů (6,0 %). Pozorovali jsme významný vztah mezi trváním akutní GU toxicity a invazivním urologickým výkonem (IUP) v anamnéze. Obtíže přetrvávaly déle u pacientů po předchozím IUP oproti pacientům bez výkonu ($p = 0,02$).

Závěry: Konformní technika v porovnání s konvenční technikou šetří rizikové orgány s výjimkou femurů. IUP předcházející radioterapii byl spojen s prolongovanou akutní GU toxicitou.

Klíčová slova: Karcinom prostaty; Konformní radioterapie; Ozařovací technika; Akutní toxicita

Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Prostate Cancer: Treatment Technique, Acute Toxicity

Summary

Background and Purpose: To compare conformal and conventional irradiation techniques and to evaluate acute toxicity in patients treated by three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for localized prostate cancer.

Materials and Methods: Treatment plans were created in 10 patients for the conformal and conventional techniques. The expositions of the organs at risk were compared in both techniques using dose-volume histograms. The acute toxicity was evaluated in 116 patients treated with 3D-CRT for localized prostate cancer. Acute gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) symptoms were graded according to the EORTC/RTOG scoring system.

Results: The rectum and urinary bladder were significantly spared by the conformal technique as compared to the conventional technique ($p < 0.005$). Exposition of the femoral heads was higher in the conformal technique than in the conventional one ($p < 0.005$). Grade 2 acute GI and GU symptoms were observed in 28.4% and 12.9% of patients, respectively. Only one case of Grade 3 GI toxicity (0.9%) was noted. Seven patients (6.0%) experienced severe GU toxicity (Grades 3 or 4). A significant relationship was observed between the duration of acute GU toxicity and a prior invasive urological procedure (IUP). Symptoms persisted longer in patients with prior IUP compared to those without this procedure ($p = 0.02$).

Conclusions: The conformal technique, with respect to the conventional technique, provides a better sparing of the organs at risk excluding the femoral heads. An IUP prior to radiotherapy resulted in a significantly longer duration of acute GU toxicity.

Key words: Prostate cancer; Conformal radiotherapy; Treatment technique; Acute toxicity.

1. Úvod

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) umožňuje přesnější provedení léčby zářením než radioterapie konvenční. Hlavní přínos této metody spočívá v šetření okolních zdravých tkání. Radioterapie zaujímá významné postavení v lokální léčbě karcinomu prostaty od 50. let tohoto století (1). Kurabilitu onemocnění ovlivňuje zásadním způsobem dávka záření, která je nezávislým prediktorem relapsu nebo rostoucího PSA (12). Konvenční techniky umožňují za přijatelné toxicity aplikovat dávku přibližně 70 Gy. Zvýšení dávky nad tuto hranici je spojeno s výrazným nárůstem morbiditu (3, 14). Analýzy objemových histogramů (dose-volume histograms, DVH) ukazují, že konformní techniky redukuje expozici rizikových orgánů o 10–30 % ve srovnání s konvenčními (3, 15, 17).

Dozimetrické výhody 3D-CRT jsou spojeny s omezením morbiditu. Leibel a spol. (8) zaznamenali akutní gastrointestinální a genitourinární toxicitu 2. stupně u 32 % pacientů ozářených dávkou 64,8 až 75,6 Gy; akutní toxicita 3. stupně se objevila jenom v jednom případě (0,8 %). Výsledky tří randomizovaných studií, které hodnotí akutní toxicitu, nejsou jednotné (7, 13, 16). Nedávno publikovaná práce Kopeřa a spol. (7) zahrnovala 266 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 66 Gy. Autoři pozorovali významnou redukci akutní GI toxicity 2. stupně (19 % versus 32 %) v rameni s konformní technikou oproti konvenční technice ($p = 0,02$).

Cílem naší studie bylo porovnat konformní a konvenční ozařovací techniku a vyhodnotit akutní toxicitu u pacientů léčených 3D-CRT pro lokalizovaný karcinom prostaty.

2. Materiál a metody

2.1 Dozimetrické porovnání konformní a konvenční techniky

Komparaci obou technik jsme provedli pomocí analýzy ozařovacích plánů u 10 pacientů s časným karcinomem prostaty (T1-2). Při zadávání kontur cílových struktur jsme respektovali doporučení ICRU Report 50 (6). Klinický cílový objem (clinical target volume, CTV) představovala prostata a báze semenných váčků. Plánovací cílový objem (planning target volume, PTV) byl definován jako CTV + lem 10–15 mm.

3D-CRT technika sestávala ze 3 polí: AP + 2 laterální pole (90° a 270°). Svazek záření byl tvaro-

ván pomocí vícelistového kolimátoru (multileaf collimator, MLC). Dávku záření jsme specifikovali do ICRU bodu. Plánovali jsme 70 Gy v 35 frakcích, 5 dnů v týdnu. Ozařovali jsme na lineárním urychlovači (Clinac 600 C, Varian) při energii fotonového záření 6 MV.

V plánovacím systému jsme u všech 10 analyzovaných pacientů vytvořili konvenční ozařovací plán, který sloužil výhradně k účelům dozimetrických výpočtů. Použili jsme techniku 4 polí (0°, 90°, 180°, 270°). Při OK 100 byla velikost AP a PA polí 12x12 cm, u laterálních polí 10x12 cm. Všechna pole byla pravoúhlá a otevřená. Pozice izocentra, ICRU bodu a specifikace dávky byla identická jako na plánech konformních.

U obou porovnávaných technik jsme generovali DVH pro rektum, močový měchýř a hlavici pravého femuru. Kalkulovali jsme střední absorbovanou dávku D_m a objemy, které obdržely definovanou dávku záření V_X . Pro rektum a močový měchýř jsme stanovovali V_{50} , V_{80} a V_{95} ; pro hlavici femuru V_{50} a V_{80} . Statistická významnost rozdílů mezi oběma porovnávanými technikami byla u jednotlivých parametrů určována Wilcoxonovým párovým testem.

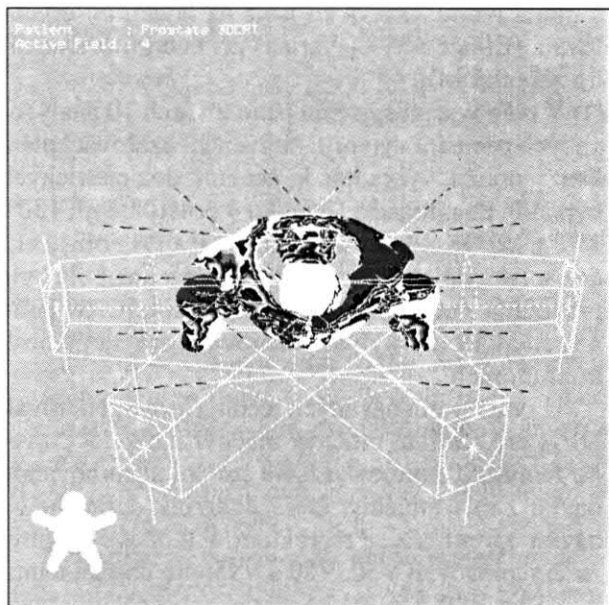
2.2 Akutní toxicita konformní radioterapie

V období od listopadu 1997 do listopadu 1999 jsme léčili pomocí 3D-CRT 116 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (T1-3). Předchozí invazivní urologický výkon (IUP) ve formě transuretrální resekce prostaty (TURP) či transvezikální prostatektomie pro benigní hyperplazii prostaty (TVPE) byl zaznamenán u 42 ze 116 (36,2 %) pacientů.

Plánování léčby zářením bylo prováděno pomocí 3D plánovacího systému. CTV zahrnoval prostatu a bázi semenných váčků u tumorů T1 a T2, respektive prostatu a celé semenné váčky u stadia T3. PTV jsme vytvořili objemovou expanzí kolem CTV (10 mm anteroposteriorně a laterálně a 15 mm kraniokauzálně).

32/116 (27,6 %) pacientů bylo ozářeno technikou 3 polí (0°, 90°, 270°) a 84/116 (72,4 %) pacientů technikou 4 polí (30°, 90°, 270°, 330°) – obrázek 1. Důvodem pro změnu ozařovací techniky byla analýza DVH, při níž jsme zjistili, že technika 3 polí je spojena s relativně vysokou expozicí hlavic femurů (10). Předepsaná dávka záření činila 70 Gy během 7 týdnů (2 Gy na frakci) u 90/116 (77,6 %) pacientů. Zbývajících 26/116 (22,4 %) pacientů (všichni s lokálně pokročilým a objemným tumo-

rem klasifikovaným jako T3) obdrželo dávku 74 Gy během 7,5 týdne (2 Gy na frakci).



Obr. 1: Prostorové vyobrazení konformní techniky 4 polí (30°, 90°, 270°, 330°)

Akutní GI a GU toxicita byla hodnocena podle společného skórovacího systému EORTC/RTOG (European Organization for Research and Treatment of Cancer a Radiation Therapy Oncology Group) (13). Do hodnocení akutní toxicity byly zahrnuty obtíže, které se objevily během ozařování a do 90 dnů od jejího ukončení. Zaznamenávali

jsme, zda obtíže přetrvávají déle než 4 týdny, respektive déle než 12 týdnů po ukončení radioterapie. Významnost vztahu mezi spojitými proměnnými (DVH parametry, věk) a akutní toxicitou byla testována neparametrickým Mann-Whitneyovým testem. Diskrétní proměnné (stadium, dávka, hormonální léčba, invazivní výkon, PLA) byly testovány χ^2 testem, respektive Fisherovým testem, v kontingenčních tabulkách.

3. Výsledky

3.1 Dozimetrické porovnání konformní a konvenční techniky

Souhrnný přehled hodnocených parametrů podává tabulka 1. Rektum: Dm je při 3D-CRT o více než 20 % nižší než při konvenční radioterapii. Podobně objemy rekta zatížené definovanou dávkou jsou podstatně menší. Rozdíly mezi všemi porovnávanými parametry jsou statisticky signifikantní ($p < 0,005$). Největší difference mezi oběma technikami je patrná v oblasti vysoké dávky záření (V95). Močový měchýř: porovnání Dm ukazuje, že zatížení orgánu je při 3D-CRT minimálně o 15 % nižší než při konvenční léčbě. Obdobný rozdíl je patrný i z hodnot V50, V80 a V95 ($p < 0,005$). Hlavice femuru: z hodnot Dm vyplývá, že 3D-CRT přináší vyšší zátěž než technika konvenční ($p < 0,005$). Rozdíl mezi technikami je významný v oblasti vyšších dávek záření (V80), zatímco srovnání na úrovni 50 % absorbované dávky (V50) vyznívá mírně ve prospěch 3D-CRT.

Tabulka 1

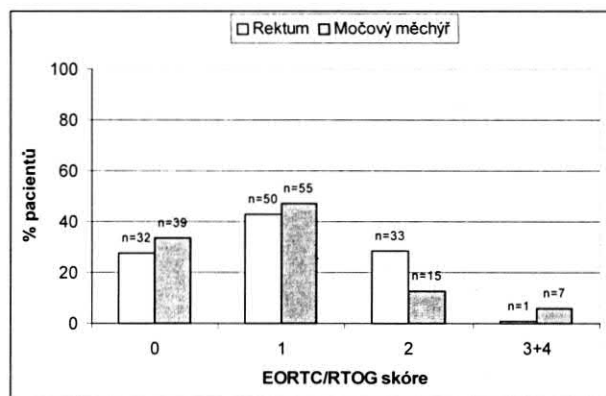
Střední dávky záření (Dm $\pm$ SD) a objemy zatížené definovanou dávkou (V50, V80, V95 $\pm$ SD) u rizikových orgánů

		Konformní RT	Konvenční RT
Rektum	Dm	74,33 $\pm$ 6,45	95,53 $\pm$ 3,08
	V50	74,65 $\pm$ 9,82	100,00 $\pm$ 0
	V80	57,20 $\pm$ 10,86	89,15 $\pm$ 8,35
	V95	32,10 $\pm$ 12,58	79,85 $\pm$ 10,77
Močový měchýř	Dm	78,41 $\pm$ 5,40	95,63 $\pm$ 2,46
	V50	90,85 $\pm$ 6,83	99,85 $\pm$ 0,45
	V80	55,45 $\pm$ 9,62	89,40 $\pm$ 5,96
	V95	36,30 $\pm$ 7,80	82,90 $\pm$ 7,99
Hlavice femuru	Dm	65,90 $\pm$ 4,23	53,58 $\pm$ 1,43
	V50	85,55 $\pm$ 5,89	95,85 $\pm$ 4,25
	V80	19,06 $\pm$ 5,52	0,30 $\pm$ 0,46

3.2 Akutní toxicita konformní radioterapie

Incidenci akutní toxicity dokumentuje obrázek 2. Léky ke zmírnění obtíží (GI toxicita 2. stupně) bylo třeba předepsat u 33/116 (28,4 %) pacientů. Pouze v jednom případě (0,9 %) jsme zaznamenali toxicitu 3. stupně (odchod hlenu a krve vyžadující nošení vložek). Stadium, dávka, hormonální léčba, IUP ani věk pacientů neměly vliv na incidenci a trvání GI symptomů. Závažná akutní GU morbidita stupně 3 nebo 4 se objevila celkem u 7/116 (6,1 %) pacientů. Ve dvou případech bylo důvodem močení v intervalu kratším než jedna hodina (stupeň 3), zatímco ve čtyřech případech musel být v průběhu ozařování zaveden močový katétr pro retenci (stupeň 4). Stadium, dávka, hormonální léčba, IUP ani věk pacientů neměly významný vliv na incidenci GU symptomů. Analýza DVH neprokázala významnou souvislost mezi expozicí kritických orgánů a akutní toxicitou.

Známky GU toxicity přetrvávaly více než 4 týdny po ozáření u 27/77 (35,1 %) pacientů, kteří měli symptomy GU toxicity v průběhu léčby. IUP v anamnéze (TURP, TVPE) byl významným prediktorem trvání akutních GU symptomů. Čtyři a více týdnů po ukončení radioterapie přetrvávaly příznaky GU toxicity u 14/27 (51,9 %) pacientů s pozitivní anamnézou IUP ve srovnání s 13/50 (26,0 %) pacientů s negativní anamnézou ($p = 0,02$).



Obr. 2: Incidence akutní GI a GU toxicity

4. Diskuse

Šetření rekta je s ohledem na pozdní toxicitu největší předností 3D-CRT. V našem souboru nemocných činil rozdíl středních dávek na rektum více než 20 % ve prospěch konformní techniky. Zjištěná hodnota odpovídá údajům v literatuře (3, 15, 17). Zvláště významný je parametr V95. Tento tzv. high-dose volume ozářený dávkou vyšší než

95 % je při 3D-CRT v porovnání s konvenční technikou o polovinu menší. Obdobná je situace u močového měchýře, kde je přínos 3D-CRT nejvíce vyznačen v oblasti vysoké dávky záření (V95). Radiační zátěž rekta a močového měchýře významně ovlivňuje lem mezi konturou prostaty a PTV a mezi PTV a MLC. Celkový lem používaný na našem pracovišti činí 20 mm. Stejně hodnoty udávají například Borghe a spol. (2).

Porovnání Dm v oblasti hlavice femuru vyznělo ve prospěch konvenční techniky. Rozdíl mezi oběma technikami se projevuje až v oblasti vyšších dávek záření. Objem femuru zavzatý do 80 % izodózy je u konvenční techniky prakticky nulový, zatímco u 3D-CRT představuje téměř 20 %. V literatuře nalezeme poměrně málo údajů o vztahu dávky k pozdní toxicitě pro hlavice femurů. Perez a spol. (11) prezentují pozdní komplikace u 962 pacientů ozářených pro karcinom prostaty. Klinicky manifestní změny na skeletu pánve v souvislosti s léčbou byly prokázány pouze ve dvou případech (0,2 %). Emami a spol. (4) uvádějí pro hlavice femurů 5% incidenci komplikací v 5 letech při dávce 52 Gy. Přestože výskyt osteoradionekróz hlavice femuru je poměrně nízký, rozhodli jsme se přejít od července 1998 ke konformní technice 4 polí (30°, 90°, 270°, 330°), která je z tohoto pohledu výhodnější.

Incidence akutní GI toxicity byla v našem souboru nízká a odpovídala údajům v literatuře. Pouze u jednoho pacienta (0,9 %) se vyskytly symptomy hodnocené jako stupeň 3. Koper a spol. (7) porovnávali akutní toxicitu provázející konformní a konvenční radioterapii v randomizované studii. Akutní GI morbidita stupně 2 byla signifikantně nižší ve skupině s 3D-CRT oproti technice konvenční – 19 % versus 32 % ($p = 0,02$). Akutní GU morbidita provázející 3D-CRT je i při dávkách vyšších než 70 Gy přijatelná (18). Celkem 7/116 (6,1 %) našich pacientů trpělo akutní GU toxicitou stupně 3 nebo 4, což je incidence srovnatelná s publikovanými údaji. Za povšimnutí stojí fakt, že v 5/7 (71,4 %) případů předcházel radioterapii TURP nebo TVPE. Traumatizace prostatické uretry s následným jizvením může vést ke strikturám, a zvyšovat tak riziko akutní toxicity.

Zajímavé je zjištění, že v našem souboru pacientů byl IUP významným prediktorem trvání akutní GU toxicity. Déle než 4 týdny po skončení radioterapie mělo obtíže signifikantně více pacientů, kteří prodělali TURP/TVPE, oproti pacientům bez předchozí intervence ($p = 0,02$). Pozitivní je skutečnost, že prolongovaná akutní GU toxicita měla omezené trvání. Za 12 týdnů od ukončení radioterapie mělo obtíže pouze 9,1 % původně symptomatických pacientů. Chouová a spol. (5) popisují v souboru 52 pacientů reziduální GU symptomy jeden měsíc po

léčbě u 25 % nemocných. Interval mezi IUP a zahájením radioterapie může mít vliv na incidenci a charakter GU toxicity. V literatuře je doporučováno dodržet mezi TURP a ozářením odstup nejméně 4–8 týdnů, aby se omezilo riziko vzniku inkontinence a kontraktur hrdla měchýře (9). V souboru našich pacientů neměl tento interval vliv na výskyt ani trvání akutních GU obtíží. Případný vliv IUP na chronickou toxicitu bude předmětem dalšího sledování.

Literatura

1. BAGSHAW, MA. – KAPLAN, HS. – SAGERMAN, RH. Linear accelerator supervoltage therapy. VII Carcinoma of the prostate. *Radiology*, 1965, vol. 85, p. 121–129.
2. BORGHEDE, G. – HEDELIN, H. Radiotherapy of localized prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother. Oncol.*, 1997, vol. 43, p. 139–146.
3. DEARNALEY, DP. Radiotherapy of prostate cancer: established results and new developments. *Semin. Surg. Oncol.*, 1995, vol. 11, p. 50–59.
4. EMAMI, B. – LYMAN, J. – BROWN, A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, vol. 21, p. 109–122.
5. CHOU, RH, et al. Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, vol. 47, p. 115–119.
6. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission for Radiation Units and Measurement. Bethesda, MD, 1993. 70 p.
7. KOPER, PCM., et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, vol. 43, p. 727–734.
8. LEIBEL, SA., et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, vol. 28, p. 55–65.
9. MANSFIELD, JT. – STEPHENSON, RA. Does transurethral resection of the prostate compromise the radical treatment of prostate cancer? *Semin. Urol. Oncol.*, 1996, vol. 14, p. 174–177.
10. ODRÁŽKA, K., et al. Konformní versus konvenční radiotherapie karcinomu prostaty: dozimetrické porovnání s využitím objemových histogramů. *Klin. Onkol.*, 1999, vol. 12, p. 61–65.
11. PEREZ, CA. – MICHALSKI, J. – LOCKETT, MA. Radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer: An alternative to an emerging consensus. *MO Med.*, 1995, vol. 92, p. 696–704.
12. POLLACK, A. – ZAGARS, G. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, vol. 39, p. 1011–1018.
13. POLLACK, A., et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, vol. 34, p. 555–564.
14. SMITH, WGJM., et al. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990, vol. 18, p. 23–29.
15. SOFFEN, EM., et al. Conformal static field radiation therapy of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992, vol. 24, p. 485–488.
16. TAIT, DM., et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother. Oncol.*, 1997, vol. 42, p. 121–136.
17. VIJAYAKUMAR, S., et al. Acute toxicity during external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison of different techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, vol. 25, p. 359–371.
18. ZELEFSKY, MJ., et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer*, 1999, vol. 85, p. 2460–2468.

Korespondence: MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové
e-mail: odrazka@fnhk.cz

Do redakce došlo 17. 5. 2002