

Brachyterapie karcinomu prostaty ve světle nových doporučení

Renata Soumarová

Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

Brachyterapie karcinomu prostaty patří mezi standardní léčebné metody lokalizovaného karcinomu prostaty společně s radikální prostatektomií a zevní radioterapií. Brachyterapie ve srovnání s ostatními metodami zevní radioterapie je nejlepší pro dodání vysoké dávky záření do prostaty a nejšetnější k okolí. Pro svoji velmi nízkou morbiditu patří stále k velmi aktuálním a oblíbeným metodám léčby. Mezinárodní doporučení pro indikaci a optimální výběr pacientů jsou stále doplňována a zpřesňována.

Klíčová slova: lokalizovaný karcinom prostaty, permanentní (LDR) brachyterapie, dočasná (HDR) brachyterapie.

Brachytherapy for prostate cancer in light of recent guidelines

Along with radical prostatectomy and external radiotherapy, brachytherapy for prostate cancer is among the standard treatment methods for localized prostate cancer. When compared with the other methods of external radiotherapy, brachytherapy is best for the delivery of a high radiation dose to the prostate while sparing the surrounding tissues. Because of its very low morbidity rates, it still remains a current and popular treatment modality. International guidelines for indication and optimal patient selection are being constantly supplemented and refined.

Key words: localized prostate cancer, permanent (LDR) brachytherapy, temporary (HDR) brachytherapy.

Úvod

Karcinom prostaty se stává velmi častým nádorovým onemocněním díky zachycení časných stadií onemocnění prostřednictvím testu PSA, ale i díky zvyšujícímu se průměrnému věku mužů, jelikož jeho výskyt je největší ve vyšších věkových kategoriích. V případě lokalizovaného karcinomu prostaty je radioterapie alternativou radikální prostatektomie.

Radioterapie prodělala v uplynulých třech desetiletích obrovský pokrok od tzv. konvenčních technik přes trojrozměrnou konformní radioterapii (3D CRT) až k technice nazývané intenzitně modulovaná radioterapie (IMRT) a obrazem řízená radioterapie (IGRT). Prudký vývoj zaznamenala i brachyterapie (BRT), která je dnes dostupná též ve formě konformní, což umožňuje nové plánovací systémy a techniky prováděné s pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS –

„guided“ techniky) (obrázek 1). Pomocí těchto technik lze dosáhnout zvýšení dávky v prostatě bez zatížení okolních zdravých tkání, což vede ke zlepšení zejména lokální kontroly onemocnění (1). BRT umožňuje největší navýšení dávky v prostatě a mezi její hlavní výhody současně patří: extrémně konformní dávková distribuce (nižší toxicita a riziko sekundárních malignit), malá závislost na pohybech prostaty a nepřesnostech nastavení a dodání vysoké dávky v krátkém čase.

Brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty není žádnou novinkou. První aplikace otevřenou perineální technikou byla provedena již v roce 1914 Pasteauem. Otevřenou retropubickou technikou byla v roce 1922 implantována radonová zrna, v roce 1952 zlatá zrna a v roce 1972 jodová zrna. Perkutánní perineální technika byla poprvé použita v roce 1982 Holmem. Intersticiální brachyterapie zažívá v posledních letech renesanci

zejména díky novým technologiím (ultrazvukem navigované technologie), které umožňují přesnější výpočet pozic zdroje. Byly také vyrobeny nové radioizotopy s vysokou aktivitou (např. Iridium 192), které umožňují dodání určité dávky záření za kratší čas. Jsou též k dispozici sofistikované plánovací systémy. Důvodem zájmu o intersticiální brachyterapii je i relativně nízká cena a nízká morbidita.

Dnes se v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty používá permanentní „low dose rate“ (LDR) implantace s paladiovými (Pd^{103}) nebo jodovými zrny (I^{125}) nebo dočasná „high dose rate“ (HDR) brachyterapie s použitím iridiových zrn (Ir^{192}). Paladium je vhodné pro rychleji rostoucí tumory, jód pro pomalu rostoucí tumory. Nicméně jedná se pouze o teoretické předpoklady. Klinické studie neprokázaly žádné rozdíly ve výsledcích u žádných podskupin pacientů.

Tab. 1. Rozdíly mezi permanentní a dočasnou brachyterapií

Permanentní (low dose rate – LDR) BRT	Radioizotopy jodu I-125 nebo paladia Pd-103
	Dávka se aplikuje postupným uvolňováním záření během týdnů až měsíců
	Akutní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet během měsíců
	Po aplikaci je radiační zátěž okolí malá
Dočasná (high dose rate – HDR) BRT	Radioizotop iridia Ir-192
	Dávka se aplikuje během několika minut
	Akutní nežádoucí účinky se mohou rozvíjet během týdnů
	Po aplikaci není radiační zátěž okolí žádná

Permanentní brachyterapie je relativně jednoduchá procedura s velmi krátkou dobou hospitalizace, s brzkým zotavením a s rychlým návratem k běžným aktivitám. Hlavní rozdíl mezi permanentní a dočasnou implantací spočívá v modulaci dávkové distribuce, která je u permanentní implantace závislá na rozložení a počtu implantovaných zrn. U dočasné brachyterapie je závislá na úpravě pozice zdrojů a časů.

Základní rozdíly mezi permanentní a dočasnou aplikací jsou uvedeny v tabulce 1.

Doporučení pro permanentní a dočasnou brachyterapii

Permanentní i dočasná implantace se kombinuje se zevní radioterapií nebo se aplikuje samostatně. Samostatná brachyterapie či kombinace se zevní radioterapií dle všech mezinárodních doporučení (NCCN, EAU, ESTRO, ASTRO, ABS, DEGRO, SASCRO, ASCO,..) patří mezi standardní léčebné metody.

Doporučení ABS (American Brachytherapy Society) pro indikaci samostatné permanentní implantace v souladu s doporučením evropských společností pro radiační onkologii a urologické společnosti (ESTRO/EAU/EORTC) považuje za nejvhodnější kandidáty pacienty s: PSA < 10 ng/ml, GS 5–6 a objemem prostaty < 40 ml (2).

Pro kombinaci zevní radioterapie a permanentní brachyterapie jsou indikováni pacienti s: T_{2b} , T_{2c} nebo GS 8–10 nebo PSA > 20 ng/ml. U pacientů s nízkým rizikem recidivy má permanentní brachyterapie velmi dobré výsledky s dlouhodobým vysokým přežitím bez biochemické recidivy onemocnění. Velmi důležitým faktorem je zde lékař se zkušeností a dovednostmi BRT. Kvalita implantátu, čili technické dovednosti lékaře, významně ovlivňují výsledky léčby, neméně důležitá je i křivka učení. Randomizované prospektivní studie srovnávající brachyterapii s dalšími metodami neexistují a je vysoce nepravděpodobné, že bude v budoucnu provedena perfektní randomizovaná studie, proto se dále musíme opírat o data ze studií retrospektivních. Dle retrospektivních analýz a metaanalýz jsou klinické výsledky jednotlivých léčebných modalit srovnatelné.

Intersticiální dočasná implantace s použitím high dose rate afterloadingu (HDR brachyterapie) využívá radioizotop iridium Ir^{192} a je obvykle kombinována se zevní radioterapií. HDR BRT je o něco mladší než permanentní BRT (PBRT), poprvé byla představena v roce 1986 na Univerzitě Kiel v Německu. Na rozdíl od PBRT, kdy jsou radioaktivní zrna trvale implantována do prostaty, HDR BRT používá dočasně transperineální umístění katétrů

do prostaty. Radioaktivním zdrojem je iridium-192, které se do jednotlivých katétrů dostává automaticky na dobu několika málo minut. Tato tzv. stepping source technologie dokáže objemovou optimalizaci díky umístění zdroje a modifikací časů dle 3D zobrazení a dle individuálního předpisu dávky (obrázek 2). Toto napomáhá zabránit vzniku hot a cold spotů, které se mohou objevit u permanentní implantace, pokud jsou zrna implantovaná příliš blízko nebo příliš daleko od sebe. HDR BRT má několik potenciálních výhod oproti PBRT. HDR katetry mohou být umístěny mimo kapsulu nebo do semenných váčků, a tím je možné ozářit i periprostatickou oblast. Je nejpreciznějším způsobem dodání dávky do prostaty: je více konformní než zrna, protony, IMRT či 3D CRT. Permanentní implantace je ireverzibilní. Pokud je již zrno umístěno, nemůžeme s ním pohnout, přemístit ho, odstranit či aplikovat jinde. HDR katetry mohou být přemístěny, přidány, odstraněny a znovu implantovány. Implantace dokonce může být odstraněna a ozáření neprovedeno. U PBRT existují restriktce s ohledem na těhotné ženy a děti, které by neměly být v těsné blízkosti cca 2 měsíce po implantaci, u HDR BRT existuje plná radioprotekce.

Indikační kritéria podle doporučení GEC/ESTRO–EAU pro kombinaci zevní radioterapie a HDR brachyterapie jsou následující (3): T_{1b} až T_{3b} , jakéhokoliv GS, PSA < 100 ng/ml a N_0 , M0. Samostatná HDR brachyterapie je doporučována pouze v klinických studiích u pacientů s iniciálním PSA < 10 ng/ml a s Gleason skóre maximálně 6, též u lokální recidivy po selhání zevní radioterapie (4). Tato doporučení jsou přijata i Evropskou urologickou společností (EAU) a publikována v rámci guidelines léčby lokalizovaného karcinomu prostaty (5).

Tab. 2. Úvodní zhodnocení před indikací HDR brachyterapie karcinomu prostaty

	Účel	Komentář
Anamnéza a fyzikální vyšetření	Zjistit stadium onemocnění, interkurence, vhodnost celkové anestezie	Důležité je ptát se na předchozí radiaci v oblasti pánve, operace, zánětlivá onemocnění střev, kardiovaskulární onemocnění, poruchy hemokoagulace, alergie
Hodnocení sexuálních funkcí	Zdokumentovat předléčebný stav v této oblasti	Je vhodné používat validované dotazníky
Hodnocení potíží z oblasti gastrointestinální, resp. poruch vyprazdňování	Zdokumentovat předléčebný stav v této oblasti	Je vhodné používat validované dotazníky
Hodnocení potíží z oblasti genitourinární, resp. poruch vyprazdňování	Zdokumentovat frekvence močení, urgencye, nykturie...	Je vhodné používat validované dotazníky
PSA	Odhad rizika recidivy	
Biopsie	Odhad rizika recidivy	Dokumentovat histologickou verifikaci onemocnění
TRUS	Posouzení velikosti a uložení prostaty	
MRI	Extraprostatické šíření	U vybraných pacientů zejména středního a vysokého rizika je vhodné provedení MRI k zjištění extrakapsulárního šíření
Scintigrafie skeletu	Vyloučení kostních metastáz	U vybraných pacientů středního a vysokého rizika

Tab. 3. Předléčebné zhodnocení před indikací permanentní BRT karcinomu prostaty (upraveno dle 7)

	Cíl	Komentář
PSA, biopsie, DRE	Zařazení do rizikové skupiny	
TRUS	Posouzení velikosti a uložení prostaty	
Urologická anamnéza	Zjistit předchozí zákroky v oblasti moč. traktu (např. transuretrální resekce TURP) Medikace pro benigní hyperplazii prostaty	
		IPSS
Hodnocení sexuálních funkcí	Zdokumentovat předléčebný stav v této oblasti	Je vhodné používat validované dotazníky
Předchozí malignita	Zejména v oblasti pánve	
Předchozí zákroky v pánvi	Operace, radioterapie, fraktura	
Hodnocení potíží z oblasti gastrointestinální, zánětlivé onemocnění střev apod.	Zdokumentovat předléčebný stav v této oblasti	Je vhodné používat validované dotazníky

Obr. 1. Transrektálním ultrazvukem navigovaná intersticiální brachyterapie karcinomu prostaty



Dle doporučení Americké brachytherapeutické společnosti (ABS) pro HDR BRT z roku 2012 (6) součástí zhodnocení před indikací BRT má být několik kroků, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Mezi **absolutní kontraindikace HDR BRT** patří: rektální fistula, medicínská nevhodnost či nemožnost celkové anestezie, neverifikovaná malignita prostaty.

Dle doporučení ABS pro permanentní BRT karcinomu prostaty z roku 2012 (7) součástí úvodní rozvahy by měla být vyšetření uvedena v tabulce 3.

Mezi **absolutní kontraindikace PBRT** patří: limitovaný life expectancy, velké operační riziko, vzdálené metastázy, absence rekta, velký defekt po TURP, ataxia teleangiectasia.

Srovnání jednotlivých doporučení GEC ESTRO EAU a ABS pro využití BRT v monoterapii

nebo jako doplnění (boost) k zevní RT shrnuje tabulka 4 (8).

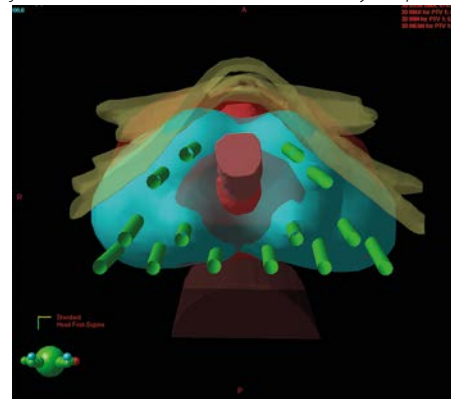
Permanentní BRT je dle multidisciplinárního panelu expertů (ARS) z roku 2017 v monoterapii vhodná opět zejména u pacientů s nízkým rizikem rekurence. V těchto případech je dosaženo excelentní lokální kontroly onemocnění a přijatelné toxicity. PBRT monoterapie je také možná u vybraných pacientů se středním rizikem rekurence, u kterých je provedena multiparametrická MRI. U pacientů s vysokým rizikem rekurence je vhodná kombinace zevní RT a PBRT. PBRT je možná také jako salvage terapie u pacientů s lokální recidivou po zevní RT (9).

V roce 2017 byl publikován update guidelines americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) pro brachyterapii karcinomu prostaty (10). Doporučení je určeno zejména pro prakti-

Tab. 4. Srovnání indikací LDR a HDR brachyterapie karcinomu prostaty dle jednotlivých doporučení (upraveno dle 8)

	GEC ESTRO EAU	ABS
Monoterapie ■ HDR ■ LDR	Zkoumáno Standard	Standard standard
Boost k zevní RT ■ HDR ■ LDR	Standard Nestanoveno	Standard Standard
Salvage ■ HDR ■ LDR	Zkoumáno Nestanoveno	Omezené Nestanoveno

Obr. 2. Trojrozměrná rekonstrukce rozmístění jehel a dávkové distribuce u HDR brachyterapie



kující urology a odesílající lékaře a jeho cílem je odpovědět na několik otázek:

- Je u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty samostatná brachyterapie stejně účinná a efektivní jako zevní RT nebo radikální prostatektomie?
- Je u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty stejně účinná brachyterapie v kombinaci se zevní RT jako BRT samostatná, samostatná zevní RT nebo RAPE?
- Který izotop používaný pro permanentní BRT (eg, iodine-125 [125I], palladium-103 [103Pd], a cesium-131 [131Cs]), je nejúčinnější u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty?

U pacientů s nízkým rizikem rekurence, u kterých je indikována aktivní léčba, je možné vhodným pacientům nabízet samostatnou PBRT, samostatnou zevní RT nebo RAPE. U pacientů se středním rizikem rekurence je možné zvolit zevní RT s nebo bez androgenní deprivace, u vhodných pacientů je možné nabízet LDR nebo HDR boost k zevní RT. U skupiny nižšího středního rizika (Gleason 7, PSA do 10 ng/mL nebo Gleason 6, PSA 10–20 ng/mL) je možné

použit PBRT jako monoterapii. U pacientů s vysokým rizikem recurence je doporučeno použít zevní RT v kombinaci s androgenní deprivací a u vhodných pacientů použít LDR nebo HDR jako boost. I-125 a Pd-103 jsou optimálními radioizotopy pro PBRT. Neexistuje doporučení pro použití Cs-131.

LITERATURA

1. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–1996.
2. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000; 57(3): 315–321.
3. Kovács G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005; 74(2): 137–148.
4. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO re-

Závěr

Brachyterapie je perfektní metodou pro dání vysoké dávky záření do prostaty u pacientů s nízkým, středním i vysokým rizikem recurence. Představuje minimálně invazivní postup, oba typy BRT (LDR i HDR) jsou velmi šetrné ke konečníku a mají i velmi nízké nežádoucí účinky

v genitourinární a sexuální oblasti. Pacienti vhodně pro brachyterapii je však nutné obezřetně vybírat s ohledem na parametry nádoru, prostaty, s ohledem na interkurence a řadu dalších faktorů. Doporučení pro permanentní i dočasnou brachyterapii prochází neustálým vývojem.

commendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update *Radiother Oncol*. 2013; 107(3): 325–332.

5. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

6. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012; 11(1): 20–32.

7. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate

brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012; 11(1): 6–19.

8. Wojcieszek P, Białas B. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *J Contemp Brachytherapy*. 2012; 4(2): 116–120.

9. Davis BJ, Taira AV, Nguyen PL, et al. ACR appropriateness criteria: Permanent source brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2017; 16(2): 266–276.

10. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15): 1737–1743.