

Deset let permanentní brachyterapie karcinomu prostaty v České republice

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA, MUDr. Tomáš Blažek

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

Letos je tomu právě deset let, co se v České republice používá metoda permanentní brachyterapie jako jedna z léčebných možností lokalizovaného karcinomu prostaty. U pacientů nízkého rizika rekurence má tato metoda excelentní výsledky a nízkou toxicitu. Mezi její výhody také patří rychlost provedení a rychlý návrat do běžného života, proto je čím dál více vyhledávána jak odesílajícími lékaři, tak pacienty. V tomto přehledu jsou uvedeny právě výhody metody, její aktuální indikace a přínos a jak se léčba změnila v průběhu deseti let.

Klíčová slova: permanentní brachyterapie, nízké rizikový karcinom prostaty.

Ten years of permanent brachytherapy for prostate cancer in Czech Republic

This year, it has been ten years since the method of permanent brachytherapy was introduced in the Czech Republic as one of the treatment options for localized prostate cancer. In patients with a low risk of recurrence, the method has excellent results and low toxicity. Its further advantages include the speed of execution and rapid return to normal life; therefore, it is increasingly sought by both referring physicians and patients. The review article deals with the method's advantages, its current indications and benefits, as well as with how the treatment has changed over the course of ten years.

Key words: permanent brachytherapy, low-risk prostate cancer.

Deset let je ideální doba na ohlédnutí, resp. bilancování. V roce 2009 byla poprvé provedena permanentní brachyterapie karcinomu prostaty v České republice. Pokud chceme bilancovat, měli bychom si položit několik otázek.

- Jaký je největší přínos metody?
- Jaké má výsledky?
- Co musíme vědět před indikací brachyterapie?
- Co se během deseti let změnilo?

Přínos permanentní brachyterapie

Brachyterapie karcinomu prostaty, jak již bylo mnohokrát napsáno, není metodou nijak novou (1). V různé podobě se praktikuje již od začátku minulého století. První aplikace otevřenou perineální technikou byla provedena již v roce 1914 Pasteurem. Otevřenou retropubickou tech-

nikou 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. Další rozmach metody byl způsoben rozvojem navigačních technologií (transrektální sonografie) a výrobou nových radioizotopů. V případě permanentní brachyterapie se jedná o paladiová (Pd103) nebo jodová zrna (I125).

Podstatou metody je zavedení radioaktivních zrn do prostaty pod kontrolou transrektálního ultrazvuku. Zrna jsou rozmístěna v prostě tak, aby dávka záření optimálně a konformně pokrývala celou prostatu a ozáření okolí bylo minimální (obrázek 1).

Největším přínosem permanentní (PBRT), tedy trvalé nebo také low dose rate brachyterapie (LDR BRT), je rychlost provedení, rychlé uzdravení a návrat k běžným aktivitám, malé

nežádoucí účinky a výborné výsledky. Celá procedura je uskutečněna za tři dny, resp. dva, třetí den již pacient odchází domů. Většinou je natolik v dobré kondici, že se může vrátit do zaměstnání, resp. nepotřebuje žádnou další zdravotní péči.

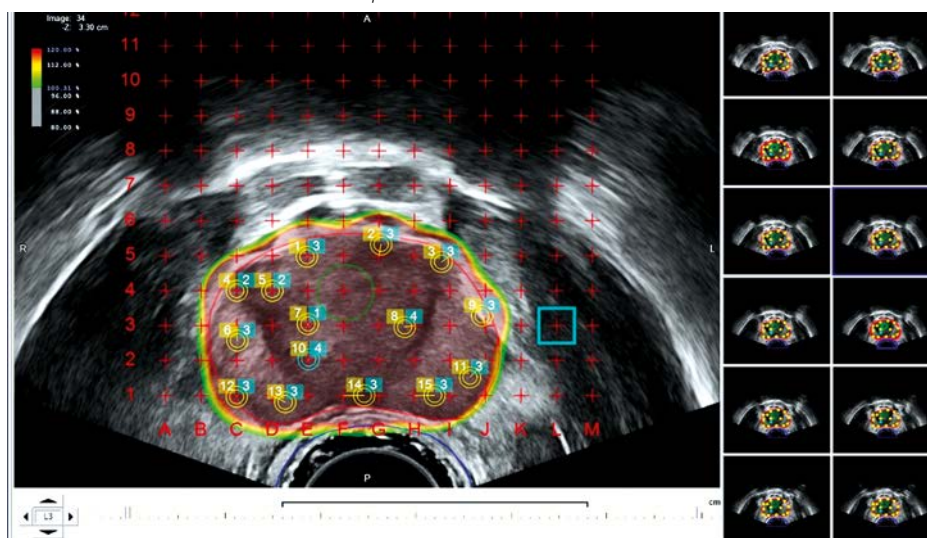
Výsledky léčby

Akutní toxicita léčby je nízká. V našem souboru cca 100 odléčených pacientů byla genitourinární toxicita (GU) nejčastěji stupně 1 (u 54 % pacientů). Stupně 3 a více pouze u 1 %. Gastrointestinální toxicita (GIT) u většiny pacientů (92 %) nebyla žádná. Chronická genitourinární toxicita vyššího stupně než 1 byla manifestována pouze u 11 %. Chronická gastrointestinální toxicita nebyla žádná. Medián sledování této skupiny však byl pouze 36 měsíců a toxicita zejména GU se může v čase zvyšovat. Hodnocení erektilní dysfunkce (ED) je komplikovanější, avšak pouze



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA, renata.soumarova@fnkv.cz, Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(5): 220–222
Článek přijat redakcí: 3. 7. 2019
Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2019

Obr. 1. Rozmístění radioaktivních zrn v prostatě a konformně dávková distribuce**Tab. 1.** Indikace permanentní brachyterapie dle doporučení ESTRO/EAU

	Vhodné nízké riziko	Možné (kombinace s EBRT)	Nevhodné
PSA (ng/ml)	< 10	10–20	> 20
Gleason skóre	2–6	7	8–10
Stadium	T1c–T2a	T2b–T2c	T3
IPSS	0–8	9–19	> 20
Objem prostaty (g)	< 40	40–60	> 60
Transuretrální resekce	déle než 6 m. od výkonu		

Tab. 2. Nutné vyšetření a informace před indikací permanentní brachyterapie (upraveno dle 17)

	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 páneve	
Předchozí zákroky v pánevi	Operace, radioterapie, fraktura	
Hodnocení potíží z oblasti gastrointestinální, zánětlivé onemocnění střev apod.	Zdokumentovat předléčebný stav v této oblasti	Je vhodné používat validované dotazníky

necelých 12 % našich pacientů uvádělo kompletní erektilní dysfunkci.

Nízká toxicita léčby je také popisována ve velkých mezinárodních studiích a souborech. Práce belgických autorů z roku 2016 retrospektivně zpracovává výsledky a toxicitu léčby 274 pacientů léčených PBRT (2). Močová retence se objevila pouze u 2,7 % pacientů. Pozdní GU toxicita stupně 2 dle RTOG byla u 19,1 % mužů, pozdní GI toxicita stupně 2 u 1 %, pozdní GU stupně 2 a 3 u 7,6 % mužů. Mezi nejčastější symptomy patřila dysurie a časté močení. Další studie udávají podobně nízkou frekvenci toxicity (3).

Vzhledem k nízké toxicitě léčby je zachována vysoká kvalita života, což dokazuje řada současných review (4, 5). Muži po brachyterapii mohou mít přechodně zhoršenou kvalitu života kvůli močovým problémům, ale zpravidla do jednoho roku se úroveň kvality vrací na výchozí hodnoty (6, 7).

Dlouhodobé výsledky permanentní brachyterapie jsou srovnatelné s ostatními léčebnými modalitami včetně radikální prostatektomie a zevní radioterapie (8, 9). Některé analýzy naznačují i lepší výsledky brachyterapie ve srovnání se zevní radioterapií (10).

Velmi důležitým faktorem správné a přesné implantace, a tudíž dobrých výsledků, je lékař se zkušeností a dovednostmi s brachyterapií.

Indikace permanentní BRT

Indikace permanentní brachyterapie vychází z mezinárodních doporučení.

Doporučení americké brachyterapeutické společnosti (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 (11). Z evropských doporučení patří mezi nejpodrobnější německé doporučení z roku 2018 (12). Intersticiální LDR brachyterapie jako monoterapie je společně s radikální prostatektomií, zevní radioterapií, primární možností léčby lokalizovaného karcinomu prostaty v nízké rizikové skupině. U pacientů s nízkým rizikem recurence má permanentní brachyterapie velmi dobré výsledky s dlouhodobým vysokým přežitím bez biochemické recidivy onemocnění. K dispozici jsou již i data u středního rizika recurence, nicméně jsou značně heterogenní, proto zatím tuto metodu u středního rizika recurence nelze považovat za standardní.

Permanentní BRT je také dle multidisciplinárního panelu expertů (ARS) z roku 2017 v monoterapii vhodná opět zejména u pacientů s nízkým rizikem recurence (13).

Další společné doporučení amerických společností (AUA/ASTRO/SUO) z roku 2018 v souladu s výše uvedenými zařazuje permanentní BRT mezi metody léčby nízké rizikového karcinomu prostaty (14). Pacienti by však měli být informováni, že metoda může zhoršit obstrukční močovou symptomatologii. Právě pacienti s již předléčebnou močovou symptomatologií nejsou ideálními kandidáty pro permanentní brachyterapii.

Indikace dle doporučení evropské společnosti radiační onkologie a evropské urologické společnosti (ESTRO/EAU) jsou uvedeny v tab. 1.

Informace před indikací BRT

Dle většiny prací, ale i našich zkušeností, je nezávislým prediktorem toxicity léčby brachyterapií objem prostaty (15). Velmi důležitým dalším prediktorem je také předléčebná hodnota dle mezinárodního dotazníku prostatických

symptomů (IPSS) (16). Tyto, ale i další parametry včetně samozřejmě zařazení do rizikové skupiny, je nutné znát před indikací BRT viz tabulka 1 (17).

Poléčebné sledování

Pacient po permanentní brachyterapii musí být pravidelně sledován radiačním onkologem a urologem.

Součástí sledování po léčbě by mělo být zejména hodnocení toxicity léčby a odpovědi PSA. Není standardně doporučováno rutinní provádění zobrazovacích metod.

Rychlost poklesu PSA není z hlediska další prognózy významná (18). Signifikantně lepší přežití bez biochemické progresy mají pacienti s nižším dosaženým nadírem PSA než 0,5 ng/ml (19, 20).

Po brachyterapii může ale dojít i k přechodné elevaci PSA, tzv. bounce fenoménu, který je naopak prognosticky příznivým faktorem (21). Prediktorem pro jeho vznik je mladší věk a větší objem prostaty (22). Medián doby do jeho objevení

je 12 měsíců. Přechodné zvýšení PSA proto není rozhodně indikací k nasazení hormonální léčby.

Co se za deset let změnilo?

Jednou z nejdůležitějších změn je hrazení výkonu zdravotními pojišťovnami. Metoda není považována za experimentální, ale standardní léčbu níže rizikového karcinomu prostaty. Metoda je také součástí všech mezinárodních i českých doporučení.

Stále se zdokonalují zobrazovací metody včetně transrektální sonografie, je také daleko dostupnější magnetická rezonance včetně multiparametrické. Dokonalejší je také intraoperační plánování vedoucí k lepší optimalizaci dávkové distribuce, a tudíž lepším výsledkům.

Významně se zlepšilo povědomí pacientů, kteří tuto metodu sami vyhledávají právě pro její nízkou morbiditu.

Zlepšily se znalosti a dovednosti týmu, který má s metodou dlouholeté zkušenosti, a proto

umí správně vybrat vhodného pacienta právě pro tuto léčebnou modalitu.

Závěr

Metoda jednoznačně patří do léčebného portfolia lokalizovaného karcinomu prostaty ve vyspělých zemích.

U dobře vybraných pacientů s níže rizikovým karcinomem prostaty nabízí permanentní neboli LDR brachyterapie excelentní výsledky. Přežití je srovnatelné s dalšími možnostmi léčby. Genitourinární a gastrointestinální toxicita se objevuje pouze nízkého a středního stupně. Kvalita života je ovlivněna jen omezenou dobou a vrací se pak k výchozím hodnotám.

Pro správně indikovanou a provedenou permanentní brachyterapii jsou zásadní zkušenosti týmu.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Soumarová R. Brachyterapie karcinomu prostaty – volba optimální technologie. *Onkol revue* 2018; 5(3): 1–3.
2. Logghe P, Verlinde R, Frank Bouttens F, et al. Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose I125 brachytherapy. *Int Braz J Urol*. 2016; 42: 906–917.
3. Buckstein M, Carpenter TJ, Stone NN, Stock RG. Long-term outcomes and toxicity in patients treated with brachytherapy for prostate adenocarcinoma younger than 60 years of age at treatment with minimum 10 years of follow-up. *Urology*. 2013; 81: 364–368.
4. Emara AM, Chadwick E, Nobes JP, Abdelbaky AM, Laing RW, Langley SE. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 109: 994–1000. Erratum in: *BJU Int*. 2015; 116: E4.
5. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. *Eur Urol*. 2004; 45: 134–141.
6. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017; 72(6): 869–885.
7. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ. JAMA. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. 2017; 317(11): 1126–1140.
8. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, et al. Low dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Coch-*

rane Database Syst Rev. 2011; (7): CD008871.

9. Cosset JM, Hannoun-Lévi JM, Peiffert D, et al. Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art. *Cancer Radiother*. 2013; 17(2): 111–117.
10. Smith GD, Pickles T, Crook J, et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91(3): 505–516.
11. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000; 57(3): 315–321.
12. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5.0 – April 2018 AWMF-Register-Nummer 043/022OL.
13. Davis BJ, Taira AV, Nguyen PL, et al. ACR appropriateness criteria: Permanent source brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2017; 16(2): 266–276.
14. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *The Journal of Urology*. 2018; 199: 990–997.
15. Lee N, Wu CS, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention

after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48: 1457–1460.

16. Tanaka N, Asakawa I, Hasegawa M, Fujimoto K. Urethral toxicity after LDR brachytherapy: experience in Japan. *Brachytherapy*. 2015; 14(2): 131–135.
17. 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.
18. Logghe P, Verlinde R, Frank Bouttens F, et al. Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose I125 brachytherapy. *Int Braz J Urol*. 2016; 42: 906–917.
19. Ko EC, Stone NN, Stock RG. PSA nadir of <0.5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 600–607.
20. Reis LO, Sanches BC, Zani EL, Castilho LN, Monti CR. PSA-nadir at 1 year as a sound contemporary prognostic factor for low-dose-rate iodine-125 seeds brachytherapy. *World J Urol*. 2014; 32: 753–759.
21. Engeler DS, Schwab C, Thöni AF, et al. PSA bounce after ¹²⁵I-brachytherapy for prostate cancer as a favorable prognosticator. *Strahlenther Onkol*. 2015; 191(10): 787–791.
22. Kubo K, Wadasaki K, Kimura T, et al. Clinical features of prostate-specific antigen bounce after ¹²⁵I brachytherapy for prostate cancer. *J Radiat Res*. 2018; 59(5): 649–655.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2019; 20(5): 223

Deset let permanentní brachyterapie karcinomu prostaty v České republice

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Urologické oddělení a Centrum robotické chirurgie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Měl jsem osobně štěstí, že jsem mohl být součástí skupiny lékařů, sester a technického personálu, jenž zaváděla dočasnou brachyterapii jako rutinní léčbu karcinomu prostaty v České republice. Díky spojení znalostí, zkušeností, odvahy a potřebného vybavení radiačních onkologů a urologů tak bylo možné rozšířit portfolio možností kurativní léčby nejčastějšího zhoubného nádoru u mužů. Myslím, že to byla pro všechny velká zkušenost, jejíž logickým pokračováním bylo následně zavedení permanentní brachyterapie. V současnosti se jedná o zavedenou a ověřenou metodu, která i přes určitá indikační omezení vyplňuje část spektra léčby zhoubného nádoru prostaty s nízkým rizikem progresu mezi aktivním sledováním a ra-

dikální chirurgickou léčbou a zevní radioterapií. Komentovaný článek uvádí stručný a velmi objektivní přehled o současných indikacích, možnostech metody a nežádoucích účincích spolu s výčtem kontraindikací. Velmi správně jsou uvedena určitá omezení (stav po endoresekcii/enukleaci prostaty, subvezikální obstrukce, klinicky významné příznaky dolních močových cest apod.), která podobně jako u jiných metod omezují její použití u všech pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Logicky z toho vyplývá, že nejvhodnějším kandidátem je nemocný s nízkým rizikem progresu, který není ochoten se zařadit do aktivního sledování nebo ho z psychologických důvodů chce ukončit, a zároveň není schopen podstoupit výkon v celkové anestezii

nebo má kontraindikaci zevního ozáření. Je škoda, že podobně jako rozvoj robotických center, nemá ani rozvoj permanentní brachyterapie jasnou koncepci, která by byla k prospěchu nejenom pacientům, ale i odborníkům zabývajících se touto problematikou. Lze jen věřit, že si v budoucnosti najde svoje stálé a oprávněné místo a zařadí náš zdravotnický systém mezi vyspělé státy, kde je permanentní brachyterapie samozřejmostí.

*MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA**Urologické oddělení a Centrum robotické chirurgie**Ústřední vojenská nemocnice –**Vojenská fakultní nemocnice**U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6**kamil.belej@uvn.cz*