

# Novinky v radioterapii karcinomu močového měchýře

**Pavel Krupa**

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Radioterapie nachází své místo v léčbě karcinomu močového měchýře především jako alternativa cystektomie u pacientů, u kterých není možné z jakéhokoli důvodu provést radikální výkon, a také jako jedna ze základních paliativních metod.

**Klíčová slova:** radioterapie, karcinom močového měchýře.

## What is new in radiotherapy for bladder cancer

The position of radiotherapy in bladder cancer treatment is primarily a alternative method in patients who are not candidates for radical cystectomy. It stays as basic palliative method as well.

**Key words:** radiotherapy, bladder cancer.

## Úvod

Radioterapie nachází své místo v léčbě karcinomu močového měchýře především jako alternativa cystektomie u pacientů, u kterých není možné z jakéhokoli důvodu provést radikální výkon, a také jako jedna ze základních paliativních metod.

## Kurativní radioterapie

Kurativní radioterapie, ideálně v konkomitanci s chemoterapií, se uplatňuje především u lokálně pokročilých tumorů. Doporučení České urologické společnosti praví, že „možnou alternativou radikální cystektomie u informovaného a vhodně vybraného pacienta je měchýř šetřící postup zahrnující TUR + konkomitantní chemoradioterapie, limitací je však absence spolehlivých prognostických faktorů a chybějící údaje o dlouholetém sledování u větších souborů pacientů“.

Vhodným kandidátem pro zařazení do zachovného protokolu je pacient s unifokálním tumorem menším než 5 cm, T2–T3. Dále se posuzuje stav zbylé sliznice měchýře (dobrá kapacita měchýře, bez asociace s extenzivní CIS složkou), celkový stav pacienta, jeho interkurentní onemocnění umožňující podání konkomitantní chemoterapie.

Radioterapie s kurativním záměrem přichází v úvahu také u pacientů s inoperabilním tumorem, u pacientů, kteří operaci odmítají nebo u kterých je operace kontraindikována. Před zahájením radioterapie je vhodné provést TUR v maximálním možném rozsahu.

Obvyklé schéma zahrnuje ozáření pánevních uzlin dávkou do 45 Gy (limitováno tolerancí tenkého střeva) a ozáření močového měchýře (pokud lze rozlišit, lze ozářit samotný tumor s lemem) do celkové dávky 60–66 Gy.

## Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie si klade za cíl úlevu od potíží, pokud možno pomocí akcelerovalých hypofrakcionovaných (tedy krátkých) schémat a současně pacientovi nezpůsobit potíže nové a celkové ho léčbou co nejméně zatížit. Příznaky, které lze paliativní radioterapií účinně ovlivnit, jsou především bolest a krvácení.

## Co je tedy nového?

Pokud prohlédneme recentní publikace na téma radioterapie močového měchýře, zjistíme, že se většinou týkají následujících témat:

- použití vysoce konformních technik,

- adaptivní radioterapie umožňující zmenšení bezpečnostní lemu a vyšší šetření okolních orgánů,
- využití alternativních frakcionačních schémat a zkrácení celkové doby radioterapie,
- značení tumoru RTG kontrastní látkou a lokální navyšování dávky.

## Technika radioterapie

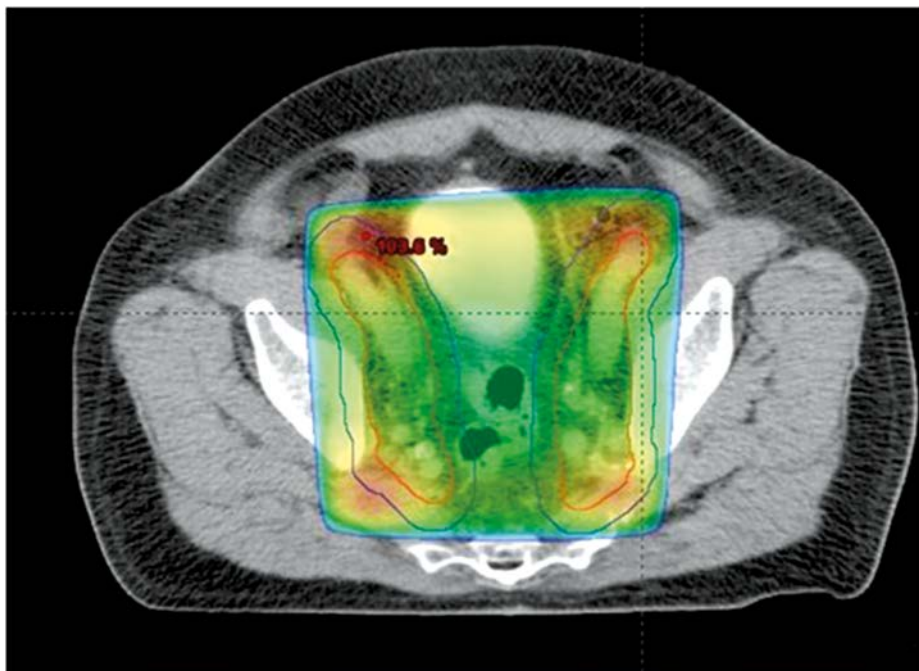
S postupnou obměnou přístrojového vybavení je nyní na každém větším radioterapeutickém pracovišti k dispozici některá z vysoce konformních technik (IMRT, VMAT). Naopak technika 3D CRT je na ústupu.

## Jednoduché techniky radioterapie

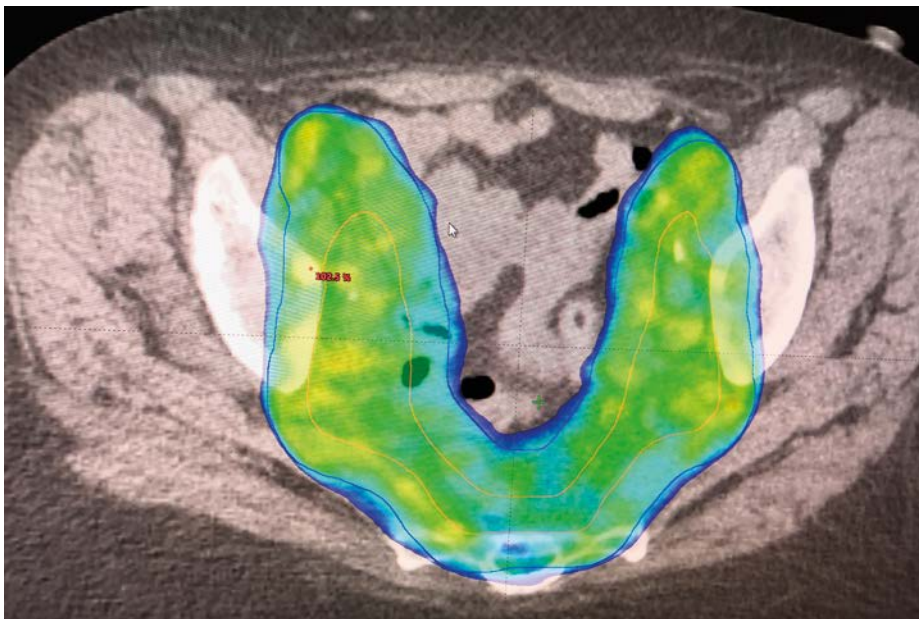
### 2D radioterapie

Je metoda využívající jednoduché techniky, např. 2 protilehlá pole. Výhodou je rychlé plánování bez nutnosti použití CT a rychlé zahájení ozařování. Nevýhodou je značně nerovnoměrná distribuce dodané dávky a vysoké zatížení okolních orgánů. Tyto vlastnosti předurčují tuto metodu k použití v paliativní

**Obr. 1.** *Technika BOX (3D CRT)*



**Obr. 2.** *Technika VMAT; modrá linie vyznačuje plánovací cílový objem, okraj barevného spektra potom referenční izodózu, která ohraničuje objem, který je ozářen 95 % předepsané dávky*



indikaci u úzkého okruhu pacientů v celkově špatném stavu. V kurativní indikaci je tato metoda obsolentní.

### 3D konformní radioterapie (3D CRT)

Tato metoda vyžaduje zakreslení cílových objemů a kritických struktur do CT snímků a následnou tvorbu ozařovacího plánu pomocí plánovacího systému. Požadovaná dávka vytváří okolo cílového objemu jakýsi opsaný kvádr (při nejčastěji používané technice „BOX“). Tato metoda je vytlačována novějšími technikami.

### Vysoce konformní techniky radioterapie

#### Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy)

Patří již mezi vysoce konformní techniky ozařování. Plánování je oproti předchozím metodám složitější, delší dobu také trvá samotné ozáření (10–30 minut). Ozáření probíhá podobně jako 3D CRT z několika (např. 5) zvolených úhlů. Výhodou je schopnost přesně ozařovat i složité

tvary cílového objemu a rozkládat dávku dle požadavku plánujícího lékaře, tzv. simultánní integrovaný boost (SIB). Příkladem je ozáření celého močového měchýře nebo pánve jednotlivou dávkou 2,0 Gy s navýšením dávky na viditelný tumor nebo patologickou uzlinu např. na 2,2 Gy. I tato technika je vytlačována novějšími metodami.

### VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)

Jedná se v současnosti zřejmě o nejrozsířenější techniku ozařování. Přijímá všechny výhody techniky IMRT, především velmi dobré obkroužení cílového objemu referenční izodózou a možnost aplikovat integrovaný simultánní boost. Ozařování však neprobíhá pomocí statických polí. Během ozařování se gantry přístroje plynule otáčí po zvolené trajektorii (většinou celých 360°, ale lze zvolit i jinak). Při tomto pohybu dochází k pohybu lamel multilamelového kolimátoru tak, aby došlo k požadovanému prozáření cílového objemu a současně co největšího šetření zdravých tkání. Oproti technice IMRT je takové ozáření méně časově náročné, trvá řádově minuty.

Foroudi et al. (1) provedl dozimetrickou studii, ve které dle různých parametrů porovnával techniku 3D CRT, IMRT a VMAT při radioterapii karcinomu močového měchýře. Technika VMAT vykazovala výrazně lepší hodnoty ve fyzikálních parametrech (index homogenity a konformity). Vypočítaná pravděpodobnost lokální kontroly byla u všech technik podobná.

Není k dispozici velká studie zaměřená na porovnání léčebných výsledků a toxicity jednotlivých ozařovacích technik.

### Helikální radioterapie (např. Tomoterapie)

Podobně jako u techniky VMAT se gantry přístroje pohybuje po kruhové trajektorii kolem pacienta. Zde je však rozdíl ten, že je dávka dodávána úzkým svazkem a ležátko s pacientem se plynule pohybuje, podobně jako je tomu u CT vyšetření.

### Robotický nůž (např. CyberKnife)

Specializovaný lineární urychlovač na robotickém rameni určený k přesnému ozařování malých objemů vysokou dávkou. V běžné radioterapii karcinomu močového měchýře nemá specifické uplatnění.

## Protonová terapie

Využívá odlišné vlastnosti protonového svazku záření. Zatímco fotonový svazek po vstupu do tkáně předává svou ionizující energii lineárně (ve skutečnosti až po určité vzdálenosti, tzv. build-up zóně) a pro ozáření cílového objemu je třeba protnutí několika (3D CRT) nebo téměř nekonečného množství (rotační techniky) svazků, ozáření protonem využívá tzv. Braggova peaku. Protonový svazek nepředává svou energii lineárně, ale při pohybu protonu ve tkáni se ztrácí jen velmi málo energie, a to až do určité, předem známé vzdálenosti, kde na malém okrsku vyzáří na téměř všechna energie. Postavení protonové terapie napříč diagnózami se teprve ujasňuje.

## Radioterapie řízená obrazem, adaptivní radioterapie, bezpečnostní lemy a značení tumoru RTG kontrastní látkou

### Problematika bezpečnostních lemů

Pokud chceme s dostatečnou mírou jistoty ozářit zvolený cílový objem, je třeba počítat s určitými nejistotami. Existuje totiž jen konečná míra reprodukovatelnosti polohy pacienta na ozařovacím stole, velkou nejistotu přináší přirozené pohyby orgánů v rámci skeletu pánve, konečnou přesnost ve stanovení polohy mají i jednotlivé součásti lineárního urychlovače (gantry, ozařovací stůl, kolimátor atd.) nebo přenos obrazu mezi plánovacím CT a plánovacím systémem. Toto všechno vnáší potřebu přičíst k požadovanému cílovému objemu ještě další bezpečnostní lem. Jeho velikost se pohybuje od několika milimetrů u nepřesnějších technik po 15–20 mm (např. u velmi obézních pacientů). Přítomnost bezpečnostního lemu však přináší „zbytečné“ ozáření zdravých tkání mimo cílový objem. Je tedy snaha použít bezpečnostní lem co nejmenší, aniž by současně bylo ohroženo správné ozáření cílového objemu. Možnosti jejich zmenšení jsou diskutovány v následujícím textu.

## Radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy – IGRT)

V širším slova smyslu je IGRT každá radioterapie využívající nějakou zobrazovací metodu, tedy všechny výše uvedené techniky. V užším slova smyslu se však jedná o obrazovou navigaci prováděnou bezprostředně před provedením

samotného ozáření. Dosud používaná technika **megavoltážního portálového snímkování** (podobá se klasickému RTG snímku, místo RTG se použije přímo svazek lineárního urychlovače) zobrazuje kostní struktury, obvykle ve dvou na sebe kolmých pohledech. Oproti klasickému nastavení na „značky“ nakreslené na kůži pacienta se jedná o určité zpřesnění, zvláště u obézních pacientů. Není však schopné zobrazit jakékoli měkké tkáně. Podobně je tomu u **kilovoltážního RTG zobrazení**, kde sice získáváme kvalitnější kostní snímek, opět však bez zachycení měkkých tkání.

### CT s kónickým svazkem (CBCT)

Tímto systémem je vybavena většina v současnosti užívaných lineárních urychlovačů. Ke gantry urychlovače je připojen systém rentgenky a zobrazovací desky. Při jednom otočení gantry získáme objemový snímek požadované oblasti v podobě řezů, podobně jako u klasického CT. Oproti němu však při snímkování nedochází k posunu pacienta (otáčí se pouze gantry), nepoužívá se kontrastní látka, snímkování trvá o něco déle a výsledný obraz nedosahuje kvality klasického CT. Získáváme však přehled o aktuálních poměrech měkkotkáňových struktur v pánvi, především o poloze a náplni močového měchýře, konečníku, sigmoidea a klíček tenkého střeva. Pomocí fúze s plánovacím CT korigujeme polohu pacienta tak, aby co nejvíce odpovídala poloze, ve které bylo pořízeno plánovací CT. Moderní ozařovací stoly umožňují korigovat polohu jednak posunem, jednak rotací, a to ve všech třech osách. Pokud ani taková korekce není dostatečná, např. z důvodu distenze konečníku plynem, lze od dalšího ozáření dočasně upustit a po určité době, kdy předpokládáme, že došlo k vyřešení „problému“ snímkování zopakovat. Pokud je vše v pořádku, lze přistoupit k samotnému ozáření. Tímto se eliminuje jednak nebezpečí neozaření cílového objemu, jednak nadměrného ozáření zdravých tkání. Použití tohoto systému již umožňuje významnou redukci bezpečnostního lemu (na našem pracovišti např. z 15 mm při použití portálového snímkování na 10 mm při použití CBCT).

## Označení tumoru RTG kontrastní látkou lipiodol

Cílené ozařování nebo navýšení dávky na samotný tumor močového měchýře je limitováno

jeho omezenou viditelností na standardních CT snímcích. Buď makroskopicky identifikovatelný nádor není přítomen v důsledku provedené TUR nebo neadjuvantní chemoterapie, nebo nelze rozeznat z důvodu otoku sliznice po provedeném zákroku. Ani dobrý popis cystoskopie nemusí být dostatečné vodítko pro správné zakreslení a následné ozáření tumoru. Druhým problémem je již výše zmiňovaný pohyb celého močového měchýře v rámci pánve a jeho odlišná náplň mezi jednotlivými frakcemi. Poloha tumoru lze označit při cystoskopii látkou **lipiodol** (2). Tato metoda se standardně neprovádí, jedná se však o zajímavý přístup.

## Adaptivní radioterapie

Adaptivní radioterapie je zatím málo rozšířený přístup založený na IGRT. Spočívá ve vytvoření celé knihovny plánů na základě CT nebo CBCT snímků pořízených za různých anatomických podmínek. Po klasickém CBCT snímkování se neprovede prostá korekce polohy pacienta, ale vybere se takový ozařovací plán, který nejlépe odpovídá aktuálním anatomickým podmínkám (online), nebo se na základě snímku vytvoří plán nový (offline).

Foroudi et al. (3) testoval offline adaptivní léčbu na 21 pacientech se solitárním karcinomem močového měchýře T1–4 N0 M0 pomocí opakovaného CT snímkování. Dosáhl redukci ozařovaného objemu o 40 %.

Online adaptivní radioterapie byla testována několika výzkumnými skupinami (4–8).

V důsledku variability v každodenní náplni močového měchýře lze připravit plány pro různé velikosti měchýře a každý den vybrat ten nejvhodnější. Plány lze připravit buď před zahájením celé radioterapie, nebo na základě snímkování např. v prvním týdnu radioterapie.

Podle různých studií lze snížit objem ozářený velkými dávkami (57 Gy) až na 41 % původního objemu (5). Na základě publikované závislosti toxicity na dávce se odhaduje, že adaptivní radioterapie by mohla snížit výskyt průjmu vyžadujícího medikaci (toxická G2) z 35 % na 7 %.

## Alternativní frakcionační režimy

Konvenční frakcionace znamená ozařování dávkou 1,8–2,0 Gy denně, 5 dní v týdnu. Obvyklá dávka činí 30–33 × 2,0 Gy. Každé zvýšení dávky o 10 Gy přináší zvýšení pravděpodobnosti tříleté lokální kontroly od 50 % (9).



Pokud chceme dobu ozařování zkrátit, máme v podstatě dvě možnosti. Provést tzv. hyperfrakcionaci či (akceleroanou) hypofrakcionaci. Při hyperfrakcionaci jsou aplikovány dvě dávky během jednoho dne (obvykle o něco menší než je 1,8 Gy, součet obou dávek je ale vyšší než 2 Gy). Při akceleroané hypofrakcionaci aplikujeme dávku vyšší než 2,0 Gy, při klasické hypofrakcionaci jednak dávku vyšší než 2,0, jednak méně než 5x týdně (obvykle ob den nebo 1x týdně). Podle klasické radiobiologie přináší hyperfrakcionace vyšší riziko akutní toxicity, hypofrakcionace vyšší riziko toxicity pozdní. S výhodou je proto užívána v paliativních režimech, kde pozdní toxicita již nemá tak podstatnou roli jako v režimech kurativních.

Na téma hyperfrakcionace proběhlo několik malých nerandomizovaných studií s relativně malým počtem pacientů (< 100) se dobrým tříletým přežitím (46–75 % dle stadia) (10, 11).

Několik menších nerandomizovaných studií se zabývalo také hypofrakcionací s jednotlivou dávkou 2,5–6,0 Gy. Kouloulis et al. na vzorku

58 pacientů zkoumal frakcionaci 6x 6,0 Gy, 1x týdně. Všichni tito pacienti měli neoperovatelný tumor, byly celkově v horším stavu, ve věku 75–88 let. GIT toxicita 2. stupně byla zaznamenána u 17,2 % a GEU toxicita 2. stupně u 17,2 % pacientů. 94,8 % pacientů udávalo výrazné zlepšení hematurie. Všichni pacienti pocítili úlevu od bolesti (12).

## Paliativní léčba

Jak bylo naznačeno výše, radioterapie je účinnou paliativní metodou. Ali et al. retrospektivně zkoumal smysluplnost paliativní radioterapie na souboru 134 pacientů s pokročilým tumorem, v celkově špatném klinickém (ECOG 3 nebo 4) a s významnými komorbiditami (ACE-27 skóre 2 nebo 3) stavu. Hlavními indikacemi byla snaha o lokální kontrolu, zástava krvácení a léčba bolesti. Byly užity různé hypofrakcionované režimy (5 x 4,0 Gy, 3 x 7,0 Gy a 10 x 3,0 Gy). Medián follow up byl pouhých 45 dní. Paliativní účinek byl hodnocen po 6 týdnech po skončení radioterapie. 31 % pacientů nepocítilo

žádné zlepšení svých potíží. Třetina pacientů ozařování nedokončila nebo zemřela během 6 týdnů po radioterapii. Pacienti v celkově lepším stavu přežívali významně déle než pacienti primárně ve špatném stavu (151 dní vs. 45 dní,  $p = 0,00007$ ).

Autoři uzavírají, že při indikaci paliativní radioterapie je třeba zvažovat, zda bude mít pro daného pacienta skutečně přínos, nebo zda se jedná o marnou léčbu.

## Závěr

Karcinom močového měchýře je relativně vzácné onemocnění. Pacienti v celkově dobrém stavu jsou většinou indikováni k onkologické a chirurgické léčbě, (chemo)radioterapii s kurativním záměrem podstupuje jen menšina z nich (13). V rámci naší kliniky to v roce 2018 byly pouhé jednotky pacientů. O to větší význam má radioterapie jako paliativní metoda, kde citlivou volbou vhodného frakcionačního režimu můžeme pacientům ulevit od potíží a současně je léčbou příliš nezátížit.

## LITERATURA

1. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol*, 2012; 7: 111
2. Pos F, Bex A, Dees-Ribbers HM, et al. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiat Oncol*, 2009; 93: 364–367.
3. Foroudi F, Wong J, Haworth A, et al. Offline adaptive radiotherapy for bladder cancer using cone beam computed tomography. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2009; 53: 226–233.
4. Pos FJ, Hulshof M, Lebesque J, et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 862–868.
5. Vestergaard A, Muren LP, Sondergaard J, et al. Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison. *Radiat Oncol*, 2013; 109: 457–462.

6. Tuomikoski L, Collan J, Keyrilainen J, et al. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer—an effective method to reduce the irradiated bowel volume. *Radiat Oncol*, 2011; 9: 61–66.
7. Foroudi F, Wong J, Kron T, et al. Online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81: 765–771.
8. Murthy V, Master Z, Adurkar P, et al. 'Plan of the day' adaptive radiotherapy for bladder cancer using helical tomotherapy. *Radiat Oncol*, 2011; 99: 55–60.
9. Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 1168–1173.
10. Nowak-Sadzikowska J, Jakubowicz J, Skora T, et al. Transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy (concomitant boost), with or without concurrent cisplatin, for patients with invasive bladder cancer – clinical outcome. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013; 17: 302–306.

11. Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 56: 734–745.
12. Kouloulis V, Tolia M, Kolliarakis N, et al. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol*, 2013; 3: 77–82.
13. Ghate K, Brennan K, Karim S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for bladder cancer: Practice patterns and outcomes in the general population. *Radiat Oncol*, 2018; 127: 136–142.