

Hypofrakcinovaná protonová radioterapie karcinomu prostaty – 6letá data

Jiří Kubeš, Pavel Vítek, Vladimír Vondráček

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

Cíl práce: Cílem práce je analýza 6letého přežití bez biochemického relapsu (bDFS) a profilu pozdní toxicity u nemocných s karcinomem prostaty léčených ultrahypofrakcionovanou protonovou radioterapií.

Materiál a metody: V období březen 2013 až únor 2016 jsme ultrahypofrakcionovanou protonovou radioterapií (36,25 GyE/5 frakcí) léčili 275 nemocných. Medián doby sledování je 69 měsíců. 118 (42,9 %) a 157 (57,1 %) pacientů mělo nízké nebo středně rizikový karcinom prostaty. 50 (18,2 %) pacientů mělo neoadjuvantní hormonální léčbu a žádný pacient neměl adjuvantní hormonální terapii.

Výsledky: Vyhodnocené 6leté bDFS je 97,1 % (SD 1,7 %) a 89,9 % (SD 3,0 %) pro nízké a středně rizikový karcinom prostaty. Kumulativní pozdní toxicita (CTCAE-v.4) stupně 2 a více byla zjištěna pro gastrointestinální toxicitu (GI) u 17 (6,2 %) nemocných a pro genitourinární toxicitu (GU) u 11 (4,0 %) nemocných. Vyhodnocená kumulativní GI toxicita stupně 2 a více v 6 letech je 6,3 % GI a 4,1 % pro GU toxicitu. PSA relaps byl pozorován u 16 (5,8 %) pacientů. Během doby sledování zemřelo 14 (5,1 %) pacientů.

Závěr: Ultra-hypofrakcionovaná protonová radioterapie technikou PBS je vysoce účinná v léčbě nízké a středně rizikového karcinomu prostaty s příznivým profilem pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity.

Klíčová slova: karcinom prostaty, protonová radioterapie, pencil beam scanning, ultrahypofrakcionace.

Hypofractionated proton radiotherapy for prostate cancer: six-year data

Objective: The aim of the paper is an analysis of the six-year biochemical disease-free survival (bDFS) rate and of the late toxicity profile in patients with prostate cancer treated with ultra-hypofractionated proton radiotherapy.

Material and methods: Between March 2013 and February 2016, a total of 275 patients were treated with ultra-hypofractionated proton radiotherapy (36.25 GyE/5 fractions). The median follow-up time is 69 months. There were 118 (42.9%) patients with low and 157 (57.1%) patients with intermediate-risk prostate cancer. Fifty (18.2%) patients received neoadjuvant hormone therapy, while none had adjuvant hormone therapy.

Results: The estimated six-year bDFS rate was 97.1% (SD 1.7%) and 89.9% (SD 3.0%) for low- and intermediate-risk prostate cancer, respectively. Cumulative late toxicity (CTCAE-v.4) grade ≥ 2 was found for gastrointestinal toxicity (GI) in 17 (6.2%) patients and for genitourinary toxicity (GU) in 11 (4.0%) patients. The estimated cumulative GI toxicity grade ≥ 2 at six years was 6.3% GI and 4.1% for GU toxicity. PSA relapse was observed in 16 (5.8%) patients. During the course of follow-up, 14 (5.1%) patients died.

Conclusion: Ultra-hypofractionated proton radiotherapy with the PBS technique is highly effective in treating low- and intermediate-risk prostate cancer with a favourable profile of late gastrointestinal and genitourinary toxicity.

Key words: prostate carcinoma, proton radiotherapy, pencil beam scanning, ultra hypofractionation.

Východiska

Protonová radioterapie je jednou z možných modalit používaných v léčbě karcinomu prostaty. Je pro ni charakteristická odlišná dávková distribuce ve srovnání s fotonovou

radioterapií, s maximem odlišností v oblasti nízkých dávek. Z dozimetrického hlediska se protonová radioterapie vyznačuje – ve srovnání s moderními technikami fotonové radioterapie – zejména redukcí integrální dávky,

dále redukcí středních dávek na kritické orgány (Dmean) a redukcí zátěže v oblasti nízkých dávek na kritické orgány. V oblasti vysokých dávek jsou kritické orgány zatíženy přibližně stejně, dávkový spád pro fotonovou radioterapii v ob-

lasti vysokých dávek může být i vyšší. Dávka je pro protonovou radioterapii obvykle velmi homogenní. Protonová radioterapie umožňuje z hlediska dozimetrického aplikaci vyšších jednotlivých dávek a zkrácení celkové doby léčby.

Karcinom prostaty je onemocněním, u kterého je popisována nízká hodnota parametru α/β v LQ modelu (obvykle kolem 1,5). Kritické orgány (močový měchýř, rektum) mají vyšší hodnoty parametru α/β v LQ modelu, a proto se při použití vyšších jednotlivých dávek zvyšuje terapeutický poměr. To činí z karcinomu prostaty vhodnou diagnózu pro hypofrakcionovanou radioterapii.

Za hlavní úskalí použití protonové radioterapie pro léčbu nízce a středně rizikového karcinomu prostaty jsou vyšší náklady na léčbu. Tyto úvahy vychází z použití obvyklé normofrakcionované radioterapie aplikované obvykle ve 35–41 ozařovacích frakcích. Zkrácení léčby a omezení počtu aplikovaných frakcí posouvá náklady na protonovou radioterapii na úroveň ostatních léčebných modalit.

Pro ultrahypofrakcionovanou radioterapii existuje řada literárních důkazů z oblasti fotonové radioterapie. Při podobných radiobiologických účincích lze tyto znalosti z oblasti fotonové radioterapie aplikovat i na radioterapii protonovou.

Protonová radioterapie má dozimetrické parametry umožňující splnění dávkových limitů na kritické orgány používaných pro ultrahypofrakcionovanou radioterapii, za zachování výhod redukce středních a nízkých dávek na kritické orgány i redukce integrální dávky, při nákladech srovnatelných s moderními metodami radioterapie fotonové.

Protonová radioterapie technikou skenování tužkovým svazkem se v PTCC používala pro léčbu nízce a středně rizikového karcinomu prostaty od února 2013. Analyzovali jsme terapeutickou účinnost a profil pozdní toxicity u prvních 275 nemocných léčených v PTCC ultrahypofrakcionovanou protonovou radioterapií v období od března 2013 do března 2016.

Materiál a metody

Mezi březnem 2013 a únorem 2016 bylo ultrahypofrakcionovaným režimem léčeno 275 nemocných s nízce nebo středně rizikovým karcinomem prostaty. U těchto pacientů byla

analyzována účinnost a toxicita protonové radioterapie. Zařazení byli pacienti s biopsicky potvrzeným karcinomem prostaty splňujícími NCCN pro nízce rizikový nebo středně rizikový karcinom prostaty. Stagingová vyšetření zahrnovala klinické vyšetření, odběr PSA, biopsii a magnetickou rezonanci pánve. Scintigrafie skeletu či PET/CT s F-cholinem nebyly standardní součástí stagingu a byly provedeny individuálně na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Mezi indikační kritéria pro ultrahypofrakcionovaný režim byla stanovena hodnota PSA < 15 $\mu\text{g/l}$ – důvodem byla snaha redukovat riziko zařazení nemocných se subklinickým metastatickým onemocněním. Dalším kritériem byl objem plánovacího cílového objemu (PTV), jeho horní hranice byla stanovena na 150 cm^3 . Při překročení této velikosti byli nemocní kontraindikováni k ultrahypofrakcionovanému režimu a byli léčeni mírně akcelerovaným režimem 63 GyE ve 21 frakcích.

Doba sledování byla počítána od poslední frakce radioterapie do poslední kontrolní návštěvy. Sledování bylo založeno na monitorování hladiny PSA v pravidelných 3–6 měsíčních intervalech. Bylo použito Phoenix kritéria biochemického selhání. V případě biochemického selhání (nadir PSA + 2 ng/ml) bylo provedeno MRI pánve a PET/CT vyšetření s F-cholinem pro lokalizaci recidivy. Akutní a pozdní toxicita byla hodnocena podle

CTCAE v. 4.0. V případě gastrointestinální toxicity se jakákoli medikace podaná pro symptomy postradiační proktitidy nebo koagulace argonovým laserem (APC) pro krvácení po více než 3 měsících od ukončení léčby považovala za pozdní toxicitu G2. Opakované APC, krevní transfuze nebo chirurgický výkon na rektu se považoval za pozdní toxicitu G3. V případě genitourinární toxicity se medikace nasazená pro symptomy dolních močových cest (LUTS) po více než 3 měsících od léčby považovala za pozdní toxicitu G2.

Demografické parametry a parametry léčby jsou uvedeny v tabulce 1.

Plánování radioterapie

Všichni pacienti měli před plánovacím CT (počítačovou tomografií) transrektální inzerci tří kontrastních markerů GoldAnchor (Naslund Medical AB, Huddinge, Švédsko) do obou laloků prostaty, které byly použity pro IGRT (Image Guided Radiation Therapy). MRI byla provedena pro fúzi s CT a konturování u většiny pacientů. Pacienti byli léčeni v poloze na zádech. K imobilizaci byla v počátečním období použita celotělová fixace vakuovou matrací BlueBag (Elekta, Stockholm, Švédsko), od roku 2014 se používala fixace Pelvicast (Orfit Industries, Wijnegem, Belgie). Plánovací CT bylo provedeno s řezy 2,5 mm. Pacienti byli instruováni, aby velmi pečlivě dodržovali režim nenadýmavé diety pro plánování

Tab. 1. Demografické a léčebné parametry pacientů

	Počet	%
N	275	100,0
Adenokarcinom	275	100,0
Riziková skupina 1*	118	42,9
Riziková skupina 2*	157	57,1
T stage		
T1a-c	146	53,1
T2a-b	86	31,3
T2c	43	15,6
Gleasonovo skóre		
7	70	25,5
< 7	204	74,2
Neuvedeno	1	0,3
PSA		
< 10	233	84,7
10–20	42	15,3
Neoadjuvantní hormonální léčba ANO/NE**	50/225	18,2/81,8
Adjuvantní hormonální léčba	0	0%
Radioterapie – celková dávka (GyE)	36,25	100%
Radioterapie – celková doba léčby	9/medián	7–18/rozsah

*Riziková skupina (podle National Comprehensive Cancer Network (NCCN))

**Neoadjuvantní hormonální léčba (anti-androgenní terapie – LHRH analog, antiandrogen)

CT a pro všechny frakce radioterapie, užívali mírná projímadla a dodržovali stejnou náplň močového měchýře. Rektální balónky nebyly použity.

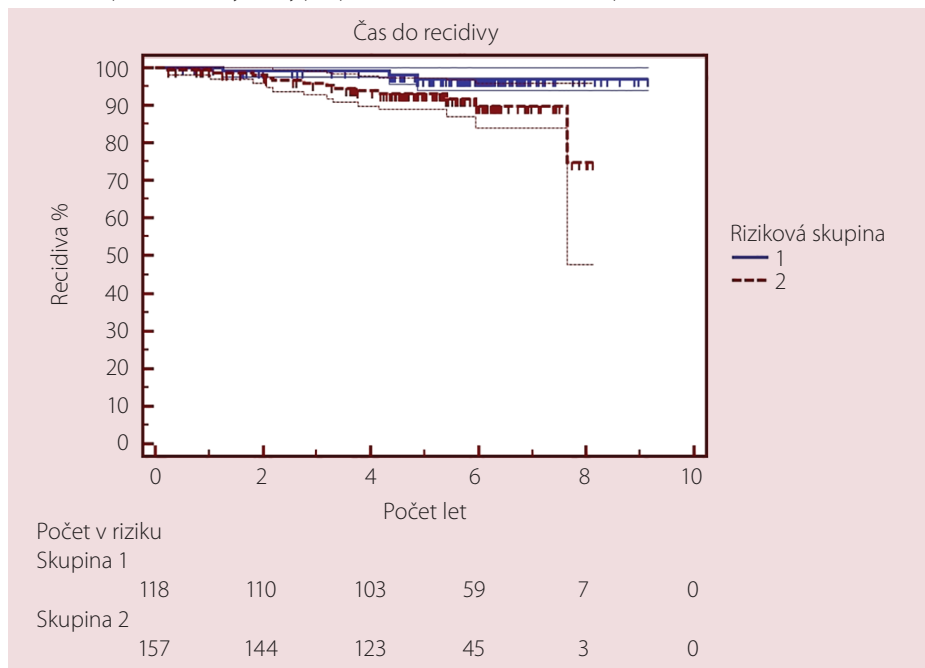
Zakreslení cílových objemů

Zakreslení cílových objemů bylo provedeno v softwaru Focal (Elekta, Švédsko). Prostata byla nejprve konturována na MRI skenech, a poté byla kontura upravena na CT snímcích. Byly konturovány následující kritické orgány: močový měchýř, stěna močového měchýře (vnější obrys mínus 5 mm – tloušťka záměrně nadhodnocená z bezpečnostních důvodů), konečník (1 cm nad a pod PTV v kranio-kaudálním směru), bulbus penisu, hlavice stehenní kosti. Dále byla konturována zavedená zlatá zrna. Prostata byla považována za GTV (Gross Tumor Volume), CTV (Clinical Target Volume) nebyl stanoven pro karcinom prostaty s nízkým rizikem. U středně rizikového karcinomu prostaty byl CTV generován expanzí GTV o 5 mm s vyloučením rekta a močového měchýře. Lem GTV – PTV nebo CTV – PTV byl ve všech případech 5 mm.

Plánování léčby/předepisování dávky

Radioterapie se prováděla ze dvou protilehlých latero-laterálních polí (levého a pravého pole). Každé pole dodalo přesně polovinu předepsané dávky, byla použita technika SFUD (Single Field Uniform Dose). Tuto techniku považujeme za řešení s nejvyšší robustností a též považujeme techniku dvou protilehlých polí za dostatečně odolnou vůči nejistotě v dosahu svazku (range uncertainty). Robustnost tohoto plánovacího přístupu byla důkladně zkoumána vyhodnocením možných scénářů posunů a nejistot dosahu (obvykle se používá vyhodnocení posunů ve všech hlavních osách ± 2 mm a posuny CT kalibrační křivky $\pm 3,5$). Použité plány jsou schopny kompenzovat posuny až do 5 mm v každém ortogonálním směru. Přístup IGRT pro každou frakci zaručuje splnění uvedených předpokladů při klinicky akceptovatelné nejistotě nastavení. Celková předepsaná dávka byla 36,25 GyE (fyzikální dávka 32,95 Gy) a byla aplikována v 5 frakcích každý druhý den. Pokrytí cílového objemu bylo velmi homogenní.

Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez biochemického relapsu (bDFS)



Nastavení pacientů

Všichni pacienti podstoupili před každou frakcí rentgenové zobrazení ve dvou ortogonálních rovinách. V prvním kroku byla poloha korigována na kostní struktury a byl proveden posun pacienta na robotickém stole. Poté byla vyhodnocena poloha kontrastních markerů na plánovacím CT a na aktuálních snímcích. Pokud byl rozdíl v poloze menší než 5 mm, byla provedena druhá korekce polohy stolu podle referenčních značek. Pokud byl posun větší než 5 mm, ozařování nebylo provedeno a pacientovi bylo doporučeno opakovat přípravné kroky (náplň močového měchýře, vyprázdnění rekta pomocí glycerinových čípků) do 1 hodiny.

Výsledky

Pacienti

Medián doby sledování je 69 měsíců (rozmezí 0,27–110,1 měsíce). 118 (42,9%) a 157 (57,1%) pacientů bylo klasifikováno jako karcinom prostaty s nízkým a středním rizikem podle NCCN v daném pořadí. Všichni pacienti byli léčeni celkovou dávkou 36,25 GyE v 5 frakcích. Průměr a medián celkové doby léčby byly 10 a 9 dnů (rozmezí 7–18). 50 (18,2%) pacientů dostalo neoadjuvantní hormonální léčbu a žádný pacient nedostal adjuvantní hormonální léčbu.

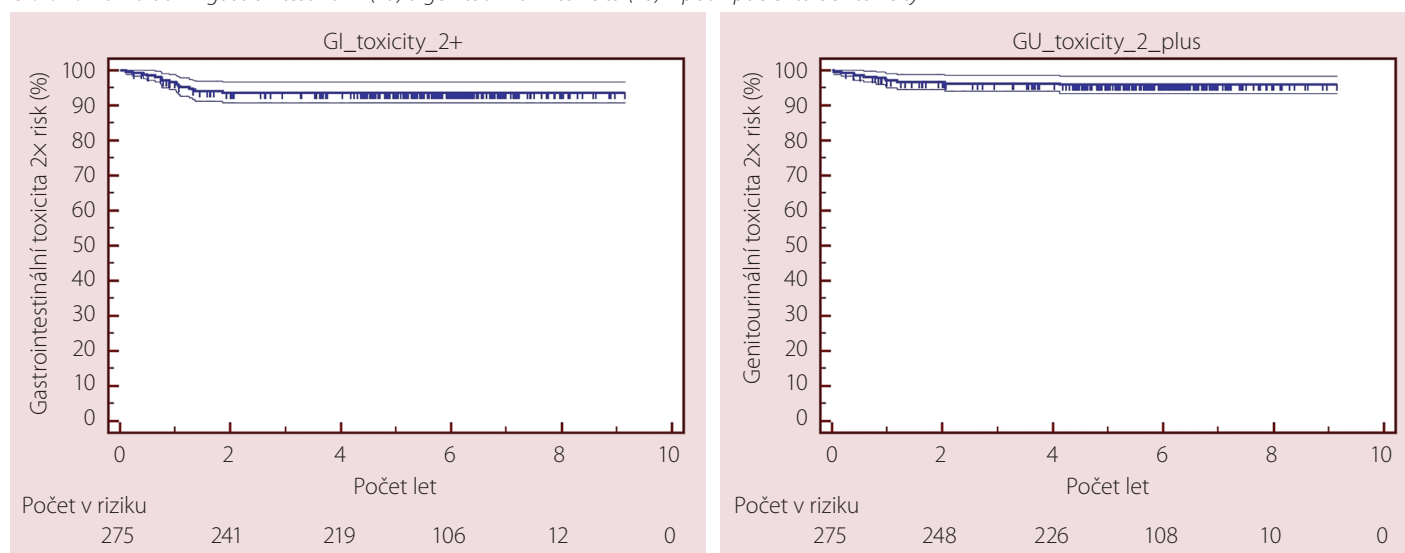
Kontrola nemoci

6leté bDFS je 97,1 % (SD 1,7 %) pro nízké rizikový karcinom prostaty a 89,9 % (SD 3,0 %) pro středně rizikový karcinom prostaty. Biochemický relaps byl zjištěn u 16 (5,8%) pacientů. Během doby sledování zemřelo 14 (5,1%) pacientů, žádný z nich nezemřel na karcinom prostaty.

Pozdní toxicita

Kumulativní GI toxicita 2. stupně byla pozorována u 16 (5,8%) pacientů a GIT toxicita 3. stupně u 1 (0,4%) pacienta. Nebyla pozorována žádná toxicita 4. stupně. Většina pacientů s G2 toxicitou měla dočasnou lokální protiléčlivou medikaci (kortikoidy, mesalazin nebo metronidazol). Jeden pacient s toxicitou G3 měl krvácení vyžadující transfuzi. Ve všech případech byla toxicita dočasná a odezněla do 3 let od ukončení radioterapie. Kumulativní výskyt maximální GI toxicity je znázorněn na obr. 2a a pravděpodobnost jejího výskytu v 6 letech po léčbě je 6,3 % (SD 1,5 %).

Kumulativní toxicita GU stupně 2+ byla pozorována u 11 (4%) pacientů. Nebyla pozorována žádná toxicita stupně 3 nebo vyšší. Většina pacientů s toxicitou G2 měla novou medikaci pro slabý proud moči nebo urgenci moči. U žádného nemocného se nevyskytlo krvácení G2+. Kumulativní výskyt maximální GI toxicity je uveden na obr. 2b a pravděpodobnost jejího výskytu v 6 letech po léčbě je 4,1 % (SD 1,2 %).

Obr. 2. Kumulativní gastrointestinální (2a) a genitourinární toxicita (2b) – podíl pacientů bez toxicity

Diskuze

Srovnání s fotonovou radioterapií

King a kol. (1) publikovali analýzu 1 100 nemocných léčených ultrahypofrakcionovanými režimy za použití fotonové radioterapie. Odhadované 5leté přežití bez biochemického relapsu bylo 95,2 % pro nízké rizikový karcinom prostaty a 84,1 % pro středně rizikový karcinom prostaty. Data o pozdní toxicitě nebyla uvedena. Tato studie je limitována zejména krátkým mediánem doby sledování, který byl pouze 36 měsíců. 5letá data publikovali Katz a Kang (2). V jejich souboru 477 pacientů při mediánu doby sledování 72 měsíců bylo 7leté bDFS pro nízké a středně rizikový karcinom prostaty 95,6 % a 89,6 %. Pozdní toxicita byla obecně nízká, grade 2 GI byla 4 % a GU 9,1 %, a grade 3 GU toxicita byla 1,7 %. Kishan AU a kol. (3) publikovali výsledky pro 2 142 pacientů léčených dávkou 33,5–40 Gy ve 4–5 frakcích. Při mediánu doby sledování 7 let bylo bDFS pro nízké rizikový, příznivý středně rizikový a nepříznivý středně rizikový karcinom prostaty 95,5 %, 91,4 % a 85,1 %, s toxicitou G3+ pro GU 2,4 %

a GI 0,4 %. Při srovnání s těmito výsledky je v našem souboru nemocných podobné bDFS s příznivějším profilem GU toxicity.

Srovnání s protonovou radioterapií

Bryant a kol. (4) publikovali výsledky pro normofrakcionovanou protonovou radioterapii. Při mediánu doby sledování 66 měsíců bylo 5leté bDFS pro nízké, středně a vysoce rizikový karcinom prostaty 99 %, 94 %, a 74 %. Toxicita 3 stupně a vyšší byla 0,6 % v oblasti gastrointestinální a 2,9 % v oblasti genitourinární. Podobné výsledky publikovali Takagi a kol. (5). Analyzovali výsledky pro 1 375 pacientů léčených dávkou 74 GyE/37 frakcí a při mediánu doby sledování 70 měsíců bylo 5leté bDFS pro nízké, středně, vysoce a velmi vysoce rizikový karcinom prostaty 98,7 %, 90,8 %, 85,6 %, a 65,6 %. GI toxicita grade 2+ byla 4,1 % a GU 5,4 %. Iwata a kol. (6) popsali skupinu 1 291 pacientů léčených frakcionovanou protonovou radioterapií (70–80 GyE v 35–40 frakcích nebo 63–66 GyE v 21–22 frakcích). Při mediánu doby sledování 69 měsíců bylo 5leté bDFS pro nízké, středně a vysoce rizikový karcinom prostaty 97 %,

91,1 % a 83,1 %. Grade 2+ toxicita byla 4,1 % pro gastrointestinální trakt a 4,0 % pro genitourinární trakt. Přežití bez PSA relapsu a gastrointestinální toxicita jsou v naší studii velmi podobné.

Limitací naší prezentované studie je možná selekční chyba způsobená výběrem pacientů k protonové radioterapii, který byl ovlivněn zejména jejich socioekonomickým statusem, který byl obecně vyšší než pro běžnou populaci. Silnou stránkou studie je homogenita souboru pacientů, kteří byli léčeni dle jednotného protokolu v jedné instituci, a protokol se v čase neměnil. Dále, soubor nemocných není ovlivněn aplikací adjuvantní hormonální léčby, kterou neměl žádný nemocný.

Závěr

Ultra-hypofrakcionovaná protonová radioterapie technikou PBS je vysoce účinná v léčbě nízké a středně rizikového karcinomu prostaty s příznivým profilem pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity. Použití této frakcionace zvyšuje dostupnost protonové radioterapie pro pacienty.

LITERATURA

- King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;109:217–221.
- Katz AJ, Kang J. Quality of life and toxicity after SBRT for organ-confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front Oncol*. 2014;4:301.
- Kishan AU, King CR. Stereotactic body radiotherapy for

low and intermediate-risk prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2017;27(3):268–278. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.02.006.

- Bryant C, Smith TL, Henderson RH, et al. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):422–434. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.038.

- Takagi M, Demizu Y, Terashima K, et al. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med*. 2017;6(10):2234–2243. doi: 10.1002/cam4.1159.

- Iwata H, Ishikawa H, Takagi M. Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med*. 2018;7(3):677–689. doi: 10.1002/cam4.1350. Epub 2018 Feb 14.