

Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna CyberKnife™ chorych na raka gruczołu krokowego — prezentacja metody

Grzegorz Głowacki¹, Dawid Bodusz¹, Wojciech Majewski¹, Małgorzata Stąpór-Fudzińska²,
Aleksandra Grządziel², Ewa Chawińska¹, Łukasz Michalecki¹, Leszek Miszczyk¹

Znaczny postęp technologiczny radioterapii w ostatnich kilkunastu latach umożliwił wdrożenie do codziennej praktyki wysokospecjalistycznych procedur, umożliwiających dokładne obrazowanie i precyzyjną realizację leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Z uwagi na liczne doniesienia dotyczące niskich wartości współczynnika *alfa/beta* dla raków stercza, dysponując opisaną technologią możemy realizować w bezpieczny sposób hipofrakcjonowaną radykalną radioterapię. W poniższym artykule zaprezentowano pierwszą w Polsce metodę leczenia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego z zastosowaniem frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej przy użyciu CyberKnife. Kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka, w dobrym stanie ogólnym i potwierdzonym w biopsji rakiem gruczołu krokowego. Przygotowanie chorego polega na implantacji drogą transrektalną złotych znaczników do stercza i wykonaniu unieruchomienia przy pomocy materaca próżniowego.

Planowanie leczenia przeprowadzono w oparciu o fuzję tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Weryfikacji ułożenia chorego dokonywano za pomocą implantowanych znaczników do stercza z zastosowaniem systemu dwóch układów detektorów i lamp rentgenowskich o prostopadłych do siebie osiach wiązek.

Stosowano dawkę frakcyjną 7,25 Gy w pięciu frakcjach do dawki całkowitej 36,25 Gy w objętości gruczołu krokowego z marginesem. Organami krytycznymi podczas radioterapii są odbytnica, pęcherz moczowy, główki kości udowych oraz cewka moczowa.

W poniższym artykule dokonano porównawczej analizy dawek stosowanych w radioterapii konwencjonalnej i hipofrakcjonowanej po przeliczeniu znormalizowanej dawki całkowitej (NTD) oraz dawki efektywnej biologicznie (BED). Obliczone dawki w guzie oraz w narządach krytycznych, zarówno dla odczynów wczesnych, jak i późnych, uzasadniają zastosowanie radioterapii z użyciem CyberKnife u chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. Skrócenie całkowitego czasu leczenia zmniejsza obciążenie chorego wielotygodniowym leczeniem i jest uzasadnione z przyczyn ekonomicznych.

Fractionated CyberKnife™ stereotactic radiotherapy for patients with prostate cancer: presentation of the method

A significant technological development of radiotherapy in the last several years has enabled the implementation in daily practice of highly specialized procedures for accurate imaging and precise irradiation for patients with prostate cancer.

Due to the numerous reports on the low value of the *alpha/beta* ratio for prostate cancers, using such technology gives an opportunity to implement hypofractionated radiotherapy safely.

This article presents the first Polish implementation of CyberKnife™ based stereotactic radiotherapy for prostate cancer patients.

¹Zakład Radioterapii

²Zakład Planowania Radioterapii i Brachyterapii,

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Eligibility for treatment includes low risk prostate cancer patients with good performance status and biopsy confirmed prostate cancer. Preparing the patient for IGRT procedures includes transrectal implantation of golden markers and patient immobilization using a vacuum pillow.

Treatment planning was based on the fusion of computed tomography and magnetic resonance imaging. Verification of prostate position was performed by localization of implanted markers using two orthogonal kilovoltage beams and detectors.

The dose of 7.25 Gy per fraction to a total dose of 36.25 Gy was used to irradiate the prostate tumor with a margin. The organs at risk are rectum, bladder, femoral heads and the urethra.

A comparative analysis of the doses used in conventional and hypofractionated radiation therapy after estimation as the normalized total dose (NTD) and the biologically effective dose (BED) was made.

Estimation of the risk of adverse effects in healthy tissues, both for acute and late reactions, justifies using stereotactic fractionated radiotherapy for patients suffering from prostate cancer.

Reduction of total treatment time is justified from an economic as well as an ethical point of view.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 4: 274–282

Słowa kluczowe: radioterapia hipofrakcjonowana, CyberKnife, IGRT, rak gruczołu krokowego, frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna

Key words: hypofractionated radiotherapy, CyberKnife, IGRT, prostate cancer, fractionated stereotactic radiotherapy

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest drugim po raku płuca najczęściej występującym w Polsce nowotworem złośliwym u mężczyzn [1]. Powszechnie uznanymi metodami leczenia chorych na niezaawansowane raki gruczołu krokowego są radykalna prostatektomia lub radioterapia [2–8]. Tę ostatnią stosuje się jako teleradioterapię lub brachyterapię HDR oraz LDR z zastosowaniem implantów stałych. Skuteczność opisywanych metod jest porównywalna [9].

Szybki rozwój technologiczny w zakresie radioterapii umożliwił zastąpienie planowania dwuwymiarowego (2D) planowaniem trójwymiarowym (3D) i stosowanie tzw. radioterapii konformalnej (3D-CRT), realizowanej w oparciu o trójwymiarowe obrazy tomografii komputerowej (CT) z możliwością fuzji z obrazami rezonansu magnetycznego (NMR) lub pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Dalsze innowacje to wprowadzenie technik modulacji intensywności dawki promieniowania (IMRT) [10], możliwości napromieniania technikami dynamicznymi takimi jak technika obrotowa RapidArc [11–15] oraz pozaczaskowej radioterapii stereotaktycznej [16–18] i tomoterapii [12, 14]. Techniki te umożliwiły eskalację dawki w guzach z jednoczesną dobrą ochroną tkanek zdrowych. Kolejnym krokiem było wprowadzenie radioterapii kierowanej obrazem (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*), umożliwiając dokładniejszą weryfikację położenia tkanek zdrowych i guza, zmniejszając ryzyko niedopromienienia i wystąpienia odczynów popromiennych. Istnieje wiele technik umożliwiających tego rodzaju weryfikację. Należą do nich, oparte o promieniowanie kilowoltowe, systemy X-Ray [19], CBCT, 2D-2D kV [20, 21], tomografia z użyciem promieniowania megawoltowego

— MVCT, metody ultrasonograficzne [22, 23] np. *SonArray* [24, 25] i rzadziej stosowane takie jak: In-Room MRI, CT na szynach, czy „tracking”.

Jednym z nowych narzędzi w radioterapii m.in. raka gruczołu krokowego jest radioterapia stereotaktyczna CyberKnife™ firmy Accuray®. Urządzenie to jest zbudowane z przyspieszacza liniowego o nominalnym potencjale przyspieszającym 6 MV, zamontowanego na ramieniu robota umożliwiającym przeprowadzenie precyzyjnej radioterapii z zastosowaniem maksymalnie 1440 niekoplanarnych wiązek promieniowania. Wysoka precyzja metody wynosząca do 1,5 mm umożliwia dokładne odwzorowanie zaplanowanej dawki w guzie. Zastosowanie lamp opartych o promieniowanie kilowoltowe, emitujące dwie wiązki promieniowania przecinające się pod kątem 90 stopni, umożliwia ciągłą weryfikację ułożenia chorego z maksymalną częstotliwością do 12 razy na minutę. Dodatkowo zainstalowany system Synchrony® umożliwia przeprowadzenie tzw. trackingu (*fiducial tracking*) w oparciu o implantowane do gruczołu krokowego złote znaczniki, zwiększając precyzję napromieniania poprzez zmniejszenie błędów wynikających z ruchomości oddechowej organu [26, 27].

Zastosowanie takiej wysoce konformalnej radioterapii umożliwia obecnie napromienianie obszarów zainteresowania o małych objętościach oraz precyzyjną ochronę otaczających zdrowych tkanek, szczególnie odbytnicy i pęcherza moczowego. Umożliwia to także eskalację dawki promieniowania w guzie. Biorąc pod uwagę doniesienia piśmiennictwa sugerujące niskie wartości współczynnika *alfa/beta*, wynoszące 1–3 Gy dla raka gruczołu krokowego

Tabela I. Dawki promieniowania stosowane w hipofrakcjonowanej radioterapii gruczołu krokowego

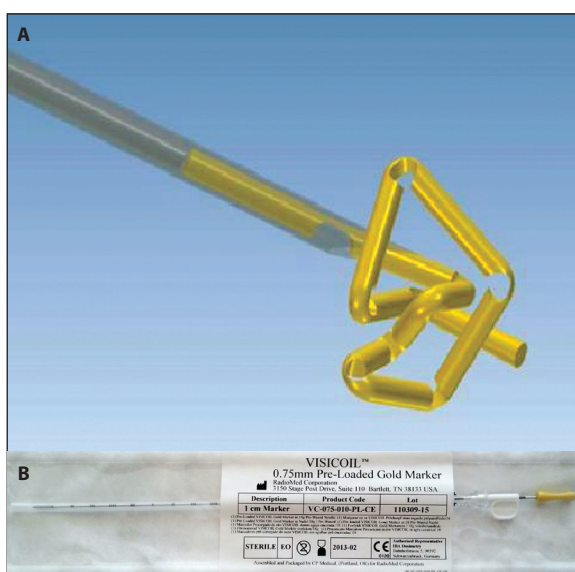
	Dawka całkowita	Liczba frakcji	Dawka frakcyjna
Kupelian [31]	70 Gy	28	2,5 Gy
Friedland [32]	35 Gy	5	7 Gy
Lloyd-Davis [33]	36 Gy	6	6 Gy
Lloyd-Davis [33]	55 Gy	12	4,6 Gy
Martinez [34]	38 Gy	4	9,5 Gy
Aluwini [35]	38 Gy	4	9,5 Gy
King [36]	36,25 Gy	5	7,25 Gy
Townsend [37]	36,25 Gy	5	7,25 Gy
Yeoh [38]	55 Gy	20	2,75 Gy
Lukka [39]	52,5 Gy	20	2,6 Gy
Livsey [40]	50 Gy	16	3,13 Gy
Madsen [41]	33,5 Gy	5	6,7 Gy
Martinez [42]	42 Gy	4	10,5 Gy
Soete [43]	45 Gy	9	5 Gy
Rene [44]	66 Gy	22	3 Gy
Pollack [45]	70,2 Gy	26	2,7 Gy
Katz [46]	35 Gy	5	7 Gy
Katz [46]	36,25 Gy	5	7,25 Gy
Bolzicco [47]	35 Gy	5	7 Gy
Boike [48]	45 Gy	5	9 Gy
Boike [48]	47,5 Gy	5	9,5 Gy
Boike [48]	50 Gy	5	10 Gy
Freeman [49]	36,25 Gy	5	7,25 Gy
Tang [50]	35 Gy	5	7 Gy
Jabbari [51]	38 Gy	4	9,5 Gy

[28–30], zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych w leczeniu tego nowotworu wydaje się być uzasadnione przy spełnieniu odpowiednich kryteriów ochrony otaczających tkanek zdrowych. Zakres stosowanych dawek przedstawiono w tabeli I.

Opis metody

W 2011 roku w Gliwickim Oddziale Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, jako pierwszym w Polsce ośrodku wdrożono do rutynowej praktyki protokół radykalnej hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej z zastosowaniem CyberKnife u chorych na raka gruczołu krokowego z grupy tzw. niskiego ryzyka [52].

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia obejmują potwierdzonego w biopsji raka gruczołu krokowego, stopień zaawansowania T1c-T2aN0M0, najwyższe stężenie PSA do 10 ng/dl, stopień według skali Gleasona poniżej 7, dobry stan ogólny (Zubrod 0–1).



Rycina 1. Złote znaczniki: a) kotwica (GoldAnchor™); b) igła ze znacznikiem Visicoil™

Kryteria dyskwalifikacji obejmują przebytą uprzednio radioterapię w obszarze miednicy, przebytą uprzednio operację gruczołu krokowego, w tym resekcję przezcewkową, oraz inny nowotwór złośliwy w wywiadzie. Objętość gruczołu krokowego powyżej 60 cm³ oraz wrzodzące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna wymagają indywidualnego podejścia i mogą być traktowane jako względne przeciwwskazania z uwagi na techniczne trudności w przygotowaniu i realizacji leczenia.

Przygotowanie chorego do radioterapii polega na implantacji drogą transrektalną pod kontrolą USG złotych znaczników do stercza. Istnieje kilka typów znaczników stosowanych w IGRT; wykonane ze złota walce (*cylinders*), cewki (*coils*), kotwice (*anchors*), ziarna (*seeds*), znaczniki sferyczne (*sphere*) oraz znaczniki polimerowe.

Stosowano minimum trzy znaczniki typu GoldAnchor™ [53] — wymiary znacznika 0,27 mm × 20 mm z zastosowaniem cienkich igieł długości 203 mm i zewnętrznej średnicy 0,71 mm (22 G), co z uwagi na małą średnicę igły oraz budowę znacznika w znacznym stopniu zmniejsza ryzyko jego migracji i dolegliwości wynikających z inwazyjnego charakteru procedury. U części chorych stosowano złote znaczniki typu Visicoil™ [znacznik średnicy 0,75 mm, długości 10 mm, igła średnicy 1,27 mm (18 G) i długości 20 cm] lub znaczniki sparowane Coupled™ Marker Civco™ [o wymiarach 0,8 × 3 mm, igła średnicy (18 G) 1,27 mm i długości 20 cm] — rycina 1.

W okresie nie krótszym niż 10 dni od implantacji wykonywano tomografię komputerową do planowania leczenia. Celem jak najlepszej wizualizacji jednocześnie przeprowadzono fuzję badania CT z badaniem NMR. Unieruchomienie chorego wykonano z zastosowaniem materaców próżniowych (ryc. 2).



Rycina 2. Unieruchomienie chorego

Konturowanie obszarów zainteresowania przeprowadzono, opierając się na zaleceniach ICRU 50 i 62 [54, 55]. Do gruczołu krokowego będącego klinicznym obszarem napromieniania (CTV, *Clinical Target Volume*) dodawano margines (3 mm — margines od strony odbytnicy oraz 5 mm — margines w pozostałych kierunkach), uzyskując w ten sposób obszar PTV (*Planning Target Volume*).

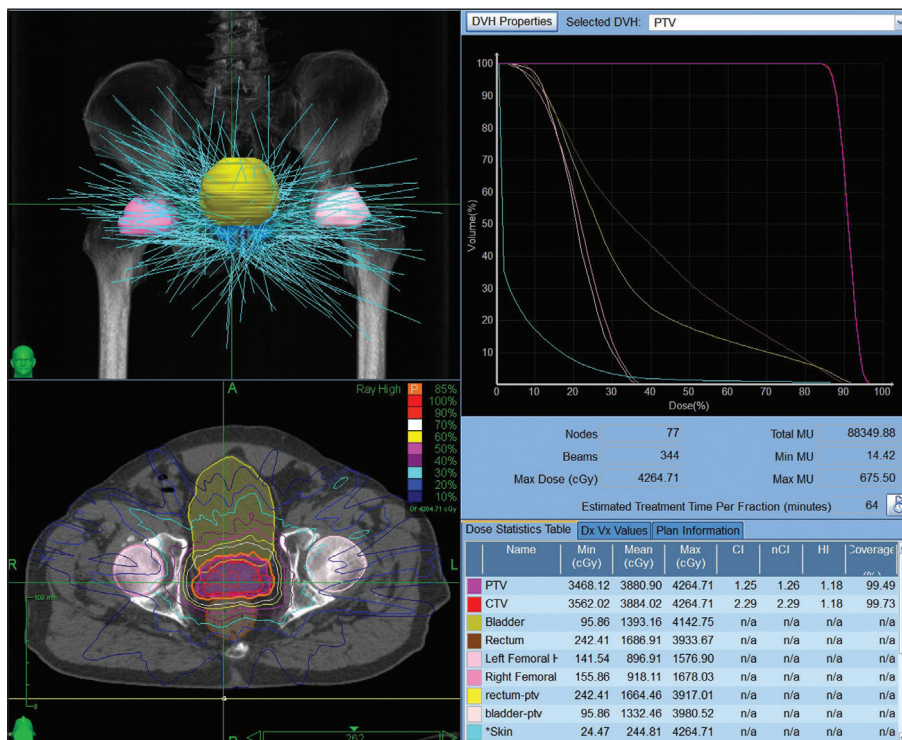
Organami krytycznymi podczas takiego leczenia są odbytnica, pęcherz moczowy, główki kości udowych oraz cewka moczowa (ryc. 3).

Normalizację dawki promieniowania przeprowadzono celem uzyskania dawki w PTV nie mniejszej niż 95% i nie wyższej niż 120% dawki zaplanowanej.

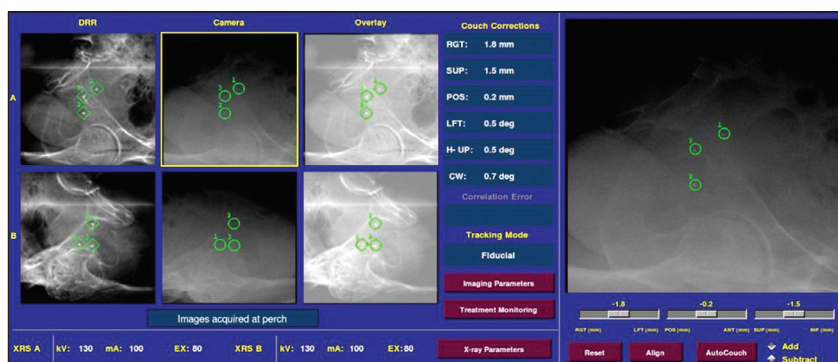
Biorąc pod uwagę zachęcające wyniki publikowanych badań oraz szerokie zastosowanie w ośrodkach zagranicznych, przyjęto protokół leczenia opracowany na Uniwersytecie Stanford w Stanach Zjednoczonych.

Stosowano dawkę frakcyjną 7,25 Gy w pięciu frakcjach do dawki całkowitej 36,25 Gy w czasie 10 dni.

Weryfikacji ułożenia chorego dokonywano w oparciu o implantowane znaczniki do stercza z zastosowaniem systemu dwóch prostopadłych (ortogonalnych) detektorów i lamp wykorzystujących promieniowanie kilowoltowe, co pozwala na ocenę przesunięć we wszystkich osiach oraz rotację (ryc. 4). Na podstawie uzyskanych obrazów następuje automatyczna korekcja położenia chorego względem referencyjnego obrazu wygenerowanego w systemie planowania (DRR, *Digitally Reconstructed Radiograph*).



Rycina 3. Obszary CTV, PTV, narządy krytyczne oraz plan leczenia



Rycina 4. Weryfikacja ułożenia z zastosowaniem złotych znaczników (od lewej obrazy DRR, obrazy weryfikacyjne, fuzja obrazów)

Tabela II. Dawki akceptowalne w narządach krytycznych.

Odbytnica	Pęcherz moczowy	Główki kości udowych	Cewka moczowa
$V_{18} — 50\%$	$V_{18} — 55\%$	$V_{25} — 45\%$	D_{max} poniżej 120% D_c planowanej
$V_{29} — 20\%$	$V_{29} — 25\%$		
$V_{32,6} — 10\%$	$V_{32,6} — 15\%$		
$V_{36,25} — 5\%$	$V_{36,25} — 10\%$		
	D_{max} poniżej 120%		

Tabela III. Wartości NTD i BED dla raka stercza i tkanek zdrowych dla radioterapii konwencjonalnej i hipofrakcjonowanej

	alfa/beta 1,5 Gy	alfa/beta 3 Gy	Odczyn wczesny alfa/beta 10 Gy
$NTD_{7,25\text{ Gy}}$	90,6 Gy	74,3 Gy	52 Gy
$NTD_{2\text{ Gy}}$	76 Gy	76 Gy	76 Gy
$BED_{7,25\text{ Gy}}$	211,5 Gy	123,8 Gy	62,5 Gy
$BED_{2\text{ Gy}}$	177,3 Gy	126,7 Gy	91,2 Gy

Celem ochrony narządów sąsiadujących przyjęto następujące kryteria akceptowalnych dawek w napromienianych objętościach (tab. II).

Przed rozpoczęciem i po zakończonym leczeniu u wszystkich chorych przeprowadzano ankiety odnośnie jakości życia (kwestionariusze QLQ-C30 i PR-25 [56]) oraz oceniano ostry odczyn popromienny w oparciu o kryteria RTOG.

Biorąc pod uwagę niski współczynnik *alfa/beta* dla złośliwych nowotworów gruczołu krokowego można obliczyć wartości znormalizowanej dawki całkowitej, odpowiadające konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii dawką frakcyjną 2 Gy oraz dawkę efektywną biologicznie zgodnie z poniższymi wzorami:

1. Znormalizowana dawka całkowita [57]

$$NTD = Dc(alfa/beta + df)/(alfa/beta + 2)$$

2. Dawka efektywna biologicznie [58]

$$BED = Dc \times (1 + df/alfa/beta)$$

(D_c — dawka całkowita, df — dawka frakcyjna)

Przyjmując wartości współczynnika *alfa/beta* dla raka stercza odpowiednio 1,5 Gy lub 3 Gy oraz dla tkanek reagujących odczynem wczesnym 10 Gy, otrzymujemy następujące wartości NTD i BED dla radioterapii konwencjonalnej ($D_c = 76\text{ Gy}/38\text{ fr}$) i radioterapii hipofrakcjonowanej ($D_c = 36,25\text{ Gy}/5\text{ fr}$) — tabela III.

Z powyższej analizy wynika, iż zakładając niskie wartości współczynnika *alfa/beta* dla raka gruczołu krokowego, uzasadnione jest stosowanie radioterapii hipofrakcjonowanej ze względu na wyższe lub porównywalne wartości biologicznych dawek promieniowania dla tkanki nowotworowej, przy jednocześnie znacznie niższych dawkach biologicznych w narządach krytycznych reagujących ostrym odczynem popromiennym. Z uwagi na powyższe przewidywana częstość występowania wczesnych odczynów popromiennych przy zastosowaniu radioterapii hipofrakcjonowanej do dawki całkowitej 36,25 Gy wydaje się być porównywalna lub niższa w stosunku do leczenia konwencjonalnego.

Głównym jednak zagadnieniem związanym z stosowaniem tego typu radioterapii jest realne ryzyko wystąpienia odczynów późnych dotyczących tkanek zdrowych.

Tabela IV. NTD i BED dla odbytnicy w radioterapii konwencjonalnej i hipofrakcjonowanej

	Odbytnica D ₅₀	Odbytnica D ₁₅	Odbytnica D ₁₀
NTD _{konw}	43 Gy	67,7 Gy	-----
NTD _{hipo}	23,7 Gy	-----	62 Gy
BED _{konw}	72 Gy	113 Gy	-----
BED _{hipo}	39,6 Gy	-----	103,45 Gy

W celu oszacowania ryzyka wystąpienia późnych odczynów popromiennych przeprowadzono podobną analizę na przykładzie odbytnicy, uwzględniając stosowane kryteria akceptowalnych dawek w narządach krytycznych w radioterapii konwencjonalnej do Dc 76 Gy przyjmując wartości *alfa/beta* dla tkanek reagujących odczynem późnym równe 3 Gy [57]. Symulację przeprowadzono przyjmując, że 50% objętości odbytnicy może otrzymać dawkę 50 Gy, a 15% dawkę 70 Gy.

Zakładając więc, że nie więcej niż 50% objętości napromienianej odbytnicy w 38 frakcjach po 2 Gy otrzymuje dawkę promieniowania równą 50 Gy, dawka na frakcję jest równa $50 \text{ Gy}/38 = 1,32 \text{ Gy}$.

Uwzględniając kryteria akceptowalnych dawek w radioterapii hipofrakcjonowanej z zastosowaniem CyberKnife (tab. II), nie więcej niż 50% objętości napromienianej odbytnicy otrzymuje dawkę promieniowania równą 18 Gy, zatem dawka na frakcję jest równa $18 \text{ Gy}/5 = 3,6 \text{ Gy}$, natomiast nie więcej niż 10% objętości odbytnicy otrzymuje dawkę 32,6 Gy ($32,6 \text{ Gy}/5 = 6,52 \text{ Gy}$). Biorąc pod uwagę wyższą dawkę frakcyjną stosowaną w radioterapii stereotaktycznej, przyjęto bardziej rygorystyczne kryteria napromienianej objętości odbytnicy w zakresie dawek wysokich w porównaniu z radioterapią konwencjonalną [dawka dla 10% objętości narządu (D₁₀) vs dawka dla 15% objętości narządu (D₁₅)].

Podstawiając powyższe wartości do wzorów otrzymujemy wyniki przedstawione w tabeli IV.

Z tabeli IV wynika, iż pomimo wyższej dawki frakcyjnej stosowanej w radioterapii hipofrakcjonowanej dawki biologiczne promieniowania oraz dawki promieniowania w przeliczeniu na dawki 2 Gy w poszczególnych objętościach odbytnicy są niższe, niż po zastosowaniu radioterapii konwencjonalnej. Ta paradoksalna różnica wynika z faktu, iż całkowita dawka promieniowania w radioterapii hipofrakcjonowanej jest o ponad 50% niższa. W związku z powyższym szacowane ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych nie powinno przekraczać ryzyka dla radioterapii konwencjonalnej.

Dodatkowo z uwagi na możliwość maksymalnej ochrony otaczających tkanek związaną z zastosowaniem wysoce konformalnej radioterapii z jednoczesną stałą weryfikacją ułożenia chorych, ryzyko to wydaje się być zminimalizowane, niemniej jednak chorzy wymagają długoletniej obserwacji celem jego oceny.

Dyskusja

Radioterapia jest główną metodą leczenia chorych na raka stercza umożliwiającą uzyskanie podobnych wyników w porównaniu z zabiegiem operacyjnym [9]. Z uwagi na nieinwazyjny charakter i związany z tym brak ryzyka powikłań pooperacyjnych powinna być zawsze przedstawiana choremu jako równorzędny alternatywny sposób leczenia.

Klasycznym sposobem napromieniania chorych jest obecnie konwencjonalna radioterapia w obszarze gruczołu krokowego z marginesem tkanek zdrowych do dawki całkowitej przekraczającej 72 Gy we frakcjach po 2 Gy. Takie postępowanie jest szeroko udokumentowane i bezpieczne dla chorego [59], należy jednak wziąć pod uwagę duże doświadczenia w leczeniu raka stercza wysokimi dawkami frakcyjnymi z zastosowaniem brachyterapii. Biorąc pod uwagę wyniki doniesień w piśmiennictwie sugerujące niskie wartości współczynnika *alfa/beta* dla raka stercza [28–30], zastosowanie hipofrakcjonowanej radioterapii jest uzasadnione.

Stosowanie wysokich dawek frakcyjnych wywołuje znacznie większy efekt biologiczny w porównaniu z radioterapią konwencjonalną, co jest spowodowane mniejszą naprawą uszkodzeń subletalnych w komórkach guza pomiędzy kolejnymi frakcjami radioterapii [57]. Ma to szczególne znaczenie dla guzów charakteryzujących się wolnym wzrostem i dużą zdolnością naprawy uszkodzeń popromiennych.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki w zakresie NTD i BED dla radioterapii hipofrakcjonowanej w leczeniu raka gruczołu krokowego, nie należy spodziewać się większej toksyczności takiego postępowania w porównaniu z radioterapią konwencjonalną.

Uzyskane dawki biologiczne promieniowania w guzie są wyższe podczas zastosowaniu radioterapii hipofrakcjonowanej, natomiast dawki w narządach krytycznych — zarówno dla odczynów wczesnych, jak i później — są niższe, na co ma wpływ przede wszystkim niższa dawka całkowita.

W badaniach klinicznych ostatnich kilku lat wykazano zachęcające wyniki po zastosowaniu stereotaktycznej radioterapii frakcjonowanej u chorych na raka stercza z zastosowaniem wysokich dawek frakcyjnych. W badaniu Freemana i wsp. wykazano odsetek chorych wolnych od biochemicznej progresji równy 93% przy medianie obserwacji pięciu lat. Liczba chorych ujętych w badaniu wynosiła 41 napromienianych do dawki całkowitej 35–36,25 Gy w pięciu frakcjach. Nie wykazano późnych odczynów w zakresie odbytnicy

Tabela V. Wczesna i późna toksyczność oraz wyniki stereotaktycznej radioterapii frakcjonowanej u chorych na raka stercza (kryteria RTOG)

Badanie	n	Mediana obserwacji [miesiące]	Dawka frakcyjna [Gy]	Dawka całkowita [Gy]	Wyniki [bRFS]	Toksyczność wczesna		Toksyczność późna	
						Pęcherz Moczowy	Jelita	Pęcherz Moczowy	Jelita
Freeman [49]	41	60	7–7,25	35–36,25	93%	n/a	n/a	GI — 25% GII — 7% GIII — 2,5% GIV — 0%	GI — 13% GII — 2,5% GIII — 0% GIV — 0%
Katz [46]	254	17	7,25	36,25	L — 99% I — 100%, H — 83%	GII — 4,7% GIII — 0% GIV — 0%	GII — 3,6% GIII — 0% GIV — 0%	GII — 5,8% GIII — 1 chory GIV — 0%	GII — 2,9% GIII — 0% GIV — 0%
Katz [46]	50	30	7	35	100%	GII — 4% GIII — 0% GIV — 0%	GII — 4% GIII — 0% GIV — 0%	GII — 1 chory GIII — 0% GIV — 0%	GII — 0% GIII — 0% GIV — 0%
King [36]	41	33	7,25	36,25	100%	n/a	n/a	GI — 41% GII — 24% GIII — 5% GIV — 0%	GI — 33% GII — 15% GIII — 0% GIV — 0%
Bolzicco [47]	45	20	7	35	100%	GI — 35,5% GII — 11% GIII — 0% GIV — 0%	GI — 24,4% GII — 24,5% GIII — 0% GIV — 0%	GI — 8,8% GII — 0% GIII — 2,2% GIV — 0%	GI — 0% GII — 2,2% GIII — 0% GIV — 0%

bRFS — czas wolny od progresji biochemicznej, L, I, H — grupy niskiego, średniego i wysokiego ryzyka

w stopniu GIII i wyższym. U jednego chorego wystąpił późny odczyn w zakresie pęcherza moczowego w stopniu GIII [49]. W badaniu Katza i wsp. w grupie 304 chorych napromienianych dawką całkowitą 35–36,25 Gy w 5 frakcjach odnotowano 4-procentową toksyczność ostrą w stopniu GII w zakresie pęcherza moczowego i odbytnicy przy medianie obserwacji 36 miesięcy. Późna toksyczność w stopniu GIII dotyczyła jednego chorego w zakresie pęcherza moczowego [46].

Niską wczesną i późną toksyczność radioterapii frakcjonowanej dawką 7,25 Gy do dawki całkowitej 36,25 Gy z medianą obserwacji 33 miesiące przedstawił King i wsp. [36]. W badaniu Bolzicco i wsp. 45 chorych napromieniano do dawki całkowitej 35 Gy w pięciu frakcjach. Mediana obserwacji wynosiła 20 miesięcy. Rzadko obserwowano odczyny wczesne, a najwyższy stopień ich nasilenia oceniono na GII. Odczyny późne w odbytnicy w stopniu GII dotyczyły 2,2% chorych, w pęcherzu moczowym w stopniu GI dotyczyły odpowiednio 8,8% chorych oraz 2,2% w stopniu G3 [47].

Szczegółowe wyniki dotyczące toksyczności i wyników leczenia z zastosowaniem radioterapii stereotaktycznej przedstawiono w tabeli V.

Brak wyników badań III fazy porównujących późną toksyczność leczenia wysokimi dawkami frakcyjnymi z leczeniem konwencjonalnym oraz długoletnich obserwacji dotyczących czasów przeżycia całkowitego, kontroli biochemicznej i miejscowej nie pozwalają obecnie na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących przewagi radioterapii hipofrakcjonowanej nad konwencjonalną.

Kilka badań randomizowanych porównujących radioterapię hipofrakcjonowaną z konwencjonalną dotyczyło hipofrakcjonowania niższymi dawkami frakcyjnymi.

W badaniu Yeoha i wsp. chorych randomizowano do dwóch ramion (55 Gy/20 fr/2,75 Gy vs 64 Gy/32 fr/2 Gy, n = 217). Mediana obserwacji wynosiła 90 miesięcy. Wykazano przewagę radioterapii hipofrakcjonowanej nad leczeniem konwencjonalnym w zakresie czasu wolnego od wznowy biochemicznej (bRFS), przyjmując kryteria z Phoenix. Odsetek chorych wolnych od progresji biochemicznej dotyczył odpowiednio 53% i 34%. Wykazano brak różnicy dotyczącej toksyczności późnej w zakresie odbytnicy i pęcherza moczowego. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciach całkowitych (71 vs 69 lat) [38]. Budzi jednak wątpliwości niska dawka całkowita zastosowana w ramieniu kontrolnym.

W badaniu randomizowanym Pollacka i wsp. nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dotyczącej toksyczności późnej, kontroli miejscowej, czasu wolnego od przerzutów oraz kontroli biochemicznej w ciągu 5 lat pomiędzy chorymi leczonymi konwencjonalnie do dawki całkowitej 76 Gy we frakcjach 2 Gy oraz 70,2 Gy we frakcjach 2,7 Gy [45].

Nie wykazano także istotnej różnicy dotyczącej toksyczności wczesnej i późnej w badaniu randomizowanym Arcangelego i wsp. Grupę 168 chorych napromieniano konwencjonalnie do dawki całkowitej 80 Gy lub z zastosowaniem hipofrakcjonowania dawką frakcyjną 3,1 Gy do dawki całkowitej 62 Gy. Wykazano przewagę radioterapii hipofrakcjonowanej w zakresie czasu wolnego od wznowy biochemicznej w ciągu 3 lat u chorych z grupy wysokiego ryzyka (88% vs 76%) [60].

Dotychczasowe trudności w stosowaniu hipofrakcjonowania w teleradioterapii wynikały z obawy przed wystąpieniem powikłań późnych, z uwagi na brak dostatecznej

ochrony zdrowych tkanek. Znaczny postęp technologiczny, który miał miejsce w ciągu ostatnich kilkunastu lat, umożliwia obecnie przeprowadzenie leczenia w bezpieczny sposób. Podstawą radioterapii stereotaktycznej jest skójarzenie precyzyjnego obrazowania radiologicznego ze ścisłym unieruchomieniem chorego oraz wyznaczeniem dokładnych koordynat przestrzennych celem uniknięcia tzw. błędu geograficznego [61]. Spełnienie takich warunków umożliwia napromienianie wysokimi dawkami frakcyjnymi w ściśle określonych obszarach z zaoszczędzeniem tkanek zdrowych.

Zachęcające wyniki leczenia w radiochirurgii guzów mózgu [62] spowodowały rozpowszechnienie tej techniki w lokalizacjach pozaczaszkowych takich jak płuco, wątroba czy gruczoł krokowy. Znaczny wzrost jakości obrazowania, a przede wszystkim jakości prowadzonego leczenia umożliwia redukcję marginesów dla klinicznego obszaru napromieniania do niezbędnego minimum, zmniejszając napromieniane objętości otaczających narządów zdrowych, a tym samym ryzyko związane z wystąpieniem powikłań.

Wyniki przedstawionych badań dużych ośrodków zagranicznych są zachęcające, aczkolwiek sformułowanie ostatecznych wniosków wymaga dłuższej obserwacji. Dodatkowo skrócenie całkowitego czasu leczenia zmniejsza obciążenie chorego wielotygodniowym leczeniem oraz jest uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia.

Zastosowanie stereotaktycznej frakcjonowanej radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego powinno być traktowane jako leczenie alternatywne dla radioterapii konwencjonalnej u chorych spełniających opisywane kryteria kwalifikacji. Z uwagi na niekonwencjonalny sposób leczenia choroby wymagają ścisłej obserwacji.

W Gliwickim Oddziale Centrum Onkologii planowana jest analiza wczesnej oraz późnej tolerancji leczenia i porównanie z grupą chorych napromienianych konwencjonalnie.

Wnioski

Poglądowy charakter pracy nie pozwala na wskazanie jednoznacznych wniosków, jednak opierając się na doniesieniach z innych ośrodków, doświadczeniach własnych oraz przesłankach radiobiologicznych, można zaproponować sformułowanie następujących stwierdzeń dotyczących leczenia chorych na raka stercza na podstawie CyberKnife:

1. Zastosowanie radioterapii hipofrakcjonowanej jest uzasadnione zakładając niskie wartości współczynnika α/β dla raków stercza.
2. Wykorzystanie procedur IGRT jest niezbędne w radioterapii hipofrakcjonowanej raka gruczołu krokowego w celu zminimalizowania prawdopodobieństwa występowania odczynów popromiennych.
3. Szacowane ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych odczynów popromiennych z zastosowaniem radioterapii

pii hipofrakcjonowanej CyberKnife jest porównywalne lub niższe w stosunku do radioterapii konwencjonalnej.

Dr n. med. Grzegorz Głowacki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wyrbrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice
e-mail: glowackig@op.pl

Otrzymano: 21 marca 2012 r.

Przyjęto do druku: 2 kwietnia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut 2010; 13.
2. Han M, Partin AW, Pound CR i wsp. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555–565.
3. Hull GW, Rabbani F, Abbas F i wsp. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–534.
4. Roehl KA, Han M, Ramos CG i wsp. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004; 172: 910–914.
5. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM i wsp. Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *J Urol* 2004; 171: 1132–1136.
6. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD i wsp. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–1239.
7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L i wsp. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67–74.
8. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC i wsp. 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.
9. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D i wsp. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33.
10. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA i wsp. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1424–1430.
11. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; 35: 310–317.
12. Oliver M, Ansbacher W, Beckham WA i wsp. Comparing planning time, delivery time and plan quality for IMRT, RapidArc and Tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2009; 10: 3068.
13. Palma D, Vollans E, James K i wsp. Volumetric arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 996–1001.
14. Tsai CL, Wu JK, Chao HL i wsp. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT and Helical Tomotherapy in Prostate Cancer. *Med Dosim* 2010; 36: 264–71.
15. Pesce GA, Clivio A, Cozzi L i wsp. Early clinical experience of radiotherapy of prostate cancer with volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol* 2010; 5: 54.
16. Teh BS, Ishiyama H, Mathews T i wsp. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for genitourinary malignancies *Discov Med* 2010; 10: 255–262.
17. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ i wsp. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer* 2011; Dec 13. doi: 10.1002/cncr.26699.
18. Martin A, Gayay A. Stereotactic Body Radiotherapy: A Review *Clinical Oncology* 2010; 22: 157–172.
19. Britton KR, Takai Y, Mitsuya M i wsp. Field-based verified IMRT for prostate cancer using a of newly developed dual kV X-ray on-board

- imager-evaluation of inter/intra-fraction motion and early clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: suppl. 2: 473.
20. Miszczyk L, Majewski W, Szczepanik K i wsp. IGRT of prostate cancer patients based on CBCT and kV images. Comparison of two immobilization systems. *Strahlenther Oncol* 2007; 183: 72–74.
 21. Miszczyk L, Leszczyński W, Szczepanik K i wsp. Porównanie dwóch metod radioterapii sterowanej obrazem (IGRT) chorych na raka stercza — CBCT i 2D-2D kV. *Przeegl Lek* 2008; 65: 1–6.
 22. Ayakawa S, Shibamotoy, Ikeya-Hashizume C i wsp. 3D-Ultrasound guided IMRT for prostate cancer: evaluation of inter- and intra-fraction prostate motion and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: suppl: 379.
 23. Trichter F, Ennis R Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1225–1233.
 24. Bodusz D, Miszczyk L Weryfikacja położenia gruczołu krokowego przy użyciu ultrasonografii 3D (SonArray) u chorych na raka stercza poddanych radioterapii — prezentacja metody. *Onkol Info* 2008; 5: 15–20.
 25. Bodusz D, Miszczyk L. Porównanie weryfikacji portalowej i ultrasonograficznej z zastosowaniem systemu PortalVision i SonArray u chorych na raka stercza poddanych radioterapii. *Współ Onkol* 2010; 14: 297–301.
 26. Idasiak A, Galwas-Kliber K, Grządziel A i wsp. Wdrożenie systemu CyberKnife z opcją śledzenia (tracking) w radioterapii stereotaktycznej chorych na raka płuca we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania. *Nowotwory J Onkol* 2011; 61: 581–589.
 27. Pepin E, Wu H, Zhang Y i wsp. Correlation and prediction uncertainties in the cyberknife synchrony respiratory tracking system. *Med Phys* 2011; 38: 4036–4044.
 28. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK i wsp. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to lateresponding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 6–13.
 29. Fowler J, Chappell R, Ritter M i wsp. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1021–1031.
 30. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 213–214.
 31. Kupelian P, Reddy C, Klein E i wsp. Short-course Intensity-modulated Radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy Per Fraction) for Localized Prostate Cancer: Preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 988–993.
 32. Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME i wsp. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009; 8: 387–392.
 33. Lloyd-Davis R, Collins C, Swan A Carcinoma of prostate treated by radical external beam radiotherapy using hypofractionation: 22 years experience (1962–1984). *Urology* 1990; 36: 107–111.
 34. Martinez A, Kestin L, Stromberg J i wsp. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: The William Beaumont Phase II Dose-escalation Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 343–352.
 35. Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M i wsp. CyberKnife stereotactic radiotherapy as monotherapy for low to intermediate stage prostate cancer: early experience, feasibility, and tolerance. *J Endourol* 2010; 24: 865–869.
 36. King CR, Brooks JD, Gill H i wsp. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1043–1048.
 37. Townsend NC, Huth BJ, Ding W i wsp. Acute toxicity after CyberKnife delivered hypofractionated radiotherapy for treatment of prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 6–10.
 38. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ i wsp. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1072–1083.
 39. Lukka H, Hayter C, Julian JA i wsp. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6132–6138.
 40. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP i wsp. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1254–1259.
 41. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT i wsp. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1099–1105.
 42. Martinez A, Pataki I, Edmundson G i wsp. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 61–69.
 43. Soete G, Arcangeli S, De Meerleer G i wsp. Phase II study of a four-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiation Oncol* 2006; 80: 78–81.
 44. Rene N, Faria S, Cury F i wsp. Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 805–810.
 45. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM i wsp. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 518–526.
 46. Katz AJ, Santoro M, Ashley R i wsp. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol* 2010; 10: 1.
 47. Bolzico G, Favretto MS, Scremin E i wsp. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer: preliminary clinical results. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9: 473–477.
 48. Boike TP, Lotan Y, Cho LC i wsp. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2020–2026.
 49. Freeman D, King C. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011; 6: 3 doi:10.1186/1748-717X-6-3
 50. Tang C, Loblaw D, Cheung P i wsp. Phase I/II study of a five-fraction hypofractionated accelerated radiotherapy treatment for low-risk localized prostate cancer: early results of pHART3. *Clin Oncol* 2008; 20: 729–737.
 51. Jabbari S, Weinberg V, Kaprelian T i wsp. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.026.
 52. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i wsp. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.
 53. Głowacki G, Majewski W, Kulik R i wsp. Zastosowanie złotych znaczników w radioterapii kierowanej obrazem u chorych na raka gruczołu krokowego. *Onkologia Info* 2009; 4: 148–151.
 54. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 50. Bethesda, MD: ICRU; 1993
 55. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. ICRU Report 62. Bethesda, MD: ICRU; 1999
 56. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J National Cancer Institute* 1993; 85: 365–376.
 57. Steel G.G. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Arnold, 2002.
 58. Barendsen G. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue response. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981–1997.
 59. Majewski W, Miszczyk L, Zajusz A Conformal radiotherapy for patients with clinical stage T1–T3 prostate cancer. *Przeegl Lek* 2004; 61: 503–508.
 60. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S i wsp. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1013–1021.
 61. Bodusz D, Głowacki G, Miszczyk L. Ocena śródfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego w trakcie radioterapii chorych na raka stercza. *Nowotwory J Onkol* 2011; 61: 439–443.
 62. Mehta M, Tsao M, Whelan T i wsp. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 37.