

## Stereotaktyczna hypofrakcjonowana radioterapia chorych na raka gruczołu krokowego — doniesienie wstępne

Monika Rucińska<sup>1, 2</sup>, Marta Stefańczyk<sup>2</sup>, Bartosz Kowalczyk<sup>2</sup>,  
Joanna Minczewska<sup>2</sup>, Sergiusz Nawrocki<sup>1, 2</sup>

**Wstęp.** Rak gruczołu krokowego jest obecnie drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Radioterapia, obok leczenia chirurgicznego, stanowi podstawową metodę radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego w niskich i średnich stopniach klinicznego zaawansowania. Celem badania jest ocena toksyczności wczesnej oraz wstępna ocena skuteczności stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii raka gruczołu krokowego.

**Materiał i metody.** Badanie ma charakter prospektywnego, jednośrodkowego badania klinicznego. Do badania kwalifikowano chorych z potwierdzonym w biopsji gruczolakorakiem gruczołu krokowego z grupy niskiego i pośredniego ryzyka wg NCCN. Zastosowano dawkę 33,5 Gy w 5 frakcjach po 6,7 Gy (dwa razy w tygodniu), z odpowiednim przygotowaniem i unieruchomieniem pacjenta, techniką IMRT, po szczegółowej weryfikacji ułożenia, co odpowiada dawce 78 Gy podanej w sposób konwencjonalny w 39 frakcjach po 2 Gy (dla wartości  $\alpha/\beta$  dla raka gruczołu krokowego równej 1,4 Gy).

**Wyniki.** Do analizy włączono pierwszych 32 pacjentów leczonych z zastosowaniem stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii. Wczesna tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy w stopniu G3–G4 (według skali RTOG/EORTC) u żadnego z chorych. Uzyskano systematyczne zmniejszenie stężenia PSA (średnio z 10,46 ng/ml przed leczeniem do 0,37 ng/ml w 12 miesięcy po leczeniu).

**Podsumowanie.** Stereotaktyczna hypofrakcjonowana radioterapia chorych na raka gruczołu krokowego przy pomocy promieniowania X generowanego w przyspieszaczach liniowych, z zastosowaniem techniki IMRT i precyzyjnej weryfikacji położenia jest metodą stosunkowo prostą i dobrze tolerowaną przez pacjentów.

### Stereotactic hypofractionated radiotherapy for prostate cancer patients — a preliminary report

**Background.** Prostate cancer is the second most frequent malignancy in men in Poland. The standard treatment for early stage prostate cancer is operation and radiotherapy. The objective of the study was to investigate the effectiveness and safety of stereotactic radiotherapy for localized prostate cancer.

**Material and methods.** This is a prospective single-center clinical study. It was performed on prostate cancer patients with localized low- and intermediate-risk (according to NCCN) adenocarcinoma of the prostate T2-T3N0M0. Patients were prepared for treatment and immobilized according to a special protocol. For treatment planning CT and MRI scans were performed. IMRT plans were made. The PTV received 33.5 Gy in 5 fractions twice a week, which is equivalent to conventional 78 Gy in 39 fractions a 2 Gy ( $\alpha/\beta$  for prostate cancer 1.4 Gy).

<sup>1</sup>Katedra Onkologii  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

<sup>2</sup>Zakład Radioterapii  
SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

**Results.** in the analysis 32 patients were included. The tolerance of treatment was good and no Grade 3 or higher acute toxicity was reported (according to RTOG/EORTC). PSA levels systematically decreased (from a mean PSA level 10.46 before treatment to 0.37 ng/ml 12 months after the end of treatment).

**Conclusions.** Stereotactic hypofractionated radiotherapy for prostate cancer patients with X-rays from accelerator, with an IMRT technique and very accurate patient positioning is an effective and safe treatment in the short-term analysis.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 1: 16–23

**Słowa kluczowe:** stereotaktyczna hypofrakcjonowana radioterapia, rak gruczołu krokowego

**Key words:** stereotactic hypofractionated radiotherapy, prostate cancer

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce i obserwuje się stały wzrost zachorowań. W 2010 roku zarejestrowano 9 173 nowe przypadki tego nowotworu w Polsce. W ciągu ostatnich 10 lat liczba zarejestrowanych nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego wzrosła prawie dwukrotnie (w 2000 roku zarejestrowano 5049 przypadków) [1]. W związku ze stale rosnącą długością życia mężczyzn oraz z rozpowszechnianiem się wykonywania badań PSA liczba rozpoznawanych raków gruczołu krokowego będzie nadal rosła.

Radioterapia, obok leczenia chirurgicznego, stanowi podstawową metodę radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego w niskich i średnich stopniach klinicznego zaawansowania. Złotym standardem jest radioterapia konformalna do wysokich dawek całkowitych w zakresie 74–76 Gy, z podwyższaniem dawki do 84 Gy, w dawce frakcyjnej zazwyczaj 2 Gy [2–5]. Leczenie to trwa 8–10 tygodni, jest uciążliwe dla pacjenta i stanowi duże obciążenie dla ośrodków radioterapii. Uzasadnione ze względów społecznych i ekonomicznych skrócenie czasu leczenia jest możliwe dzięki zastosowaniu brachyterapii lub stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii.

Celem badania jest ocena toksyczności wczesnej oraz wstępna ocena skuteczności stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii raka gruczołu krokowego.

## Materiał i metoda

Badanie ma charakter prospektywnego, jednośrodkowego badania klinicznego. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olszynie na przeprowadzenie badania. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

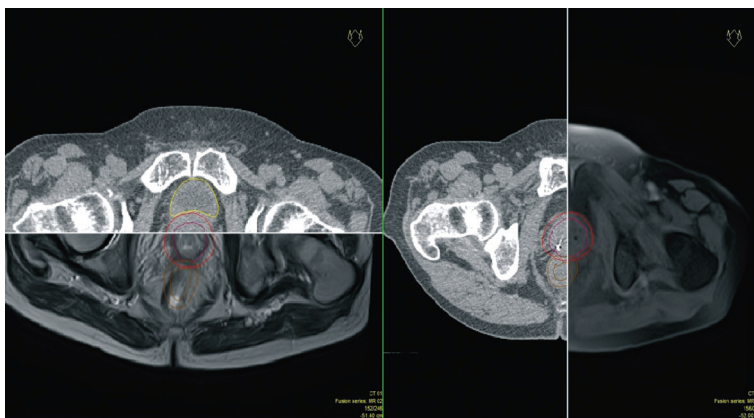
Do badania kwalifikowano chorych z potwierdzonym w biopsji gruczolakorakiem gruczołu krokowego, z grupy niskiego i pośredniego ryzyka wg NCCN, w stadium klinicznego zaawansowania T2N0M0 (jeden pacjent był w stadium zaawansowania T3N0M0). Każdy chory miał wykonaną pełną diagnostykę obrazową przed kwalifikacją do badania (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie ultraso-

nograficzne lub tomografię komputerową jamy brzusznej, rezonans magnetyczny miednicy oraz w przypadku stężenia PSA > 10 ng/ml — scyntyografię kości). Chorym wszczepiano 3 złote markery do gruczołu krokowego drogą przezodbytniczą pod kontrolą USG. Stosowano markery o średnicy 1,2 mm i długości 3 mm (Soft Tissue Gold Markers, Civco). Po upływie minimum 14 dni przygotowywano indywidualne unieruchomienie dla pacjenta — materac próżniowy (Bluebag, Medical Intelligence) z klinem pod kolanami i wykonywano 4 tatuaże (2 w linii pośrodkowej i 2 boczne). Następnego dnia wykonywano tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (NMR) do planowania leczenia. Na ich podstawie wyznaczano objętości tarczowe.

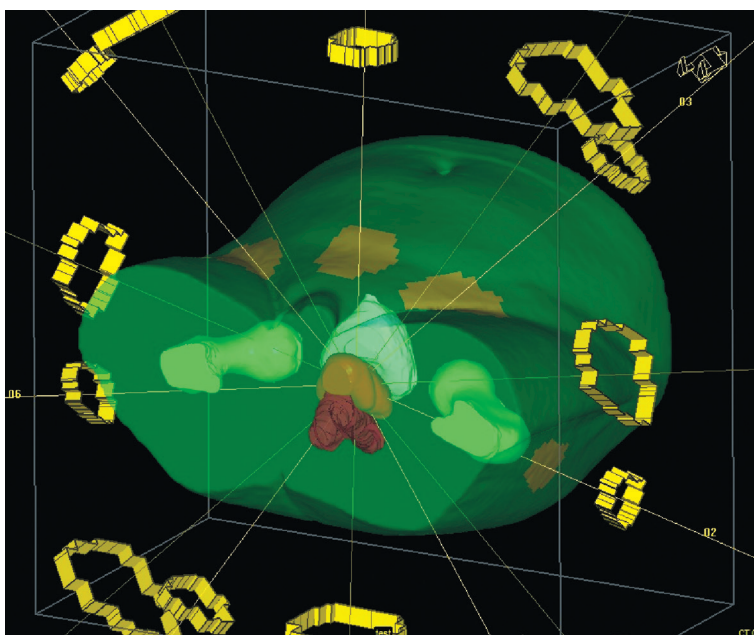
Pacjenci zobowiązani byli do stosowania diety łatwej, bezmlecznej, bez świeżych warzyw i owoców, przyjmowali leki zmniejszające ilość gazów oraz ułatwiające prawidłowe regularne wypróżnienie. Przed badaniem TK i NMR pacjent proszony był o oddanie moczu, a następnie wypicie 300 ml niegazowanej wody. Podczas badania TK oceniano objętość pęcherza moczowego i odbytnicy. W przypadku zbyt słabego wypełnienia moczem pęcherza moczowego (zalecana objętość to 200–300 ml) procedura była powtarzana z zastosowaniem większej objętości wypijanej wody i/lub wydłużeniem czasu poprzedzającego badanie. W przypadku obecności gazów lub mas kałowych w odbytnicy pacjent przyjmował czopek glicerynowy i oddawał stolec.

Objętości tarczowe wyznaczano na podstawie rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej. Fuzję obu badań ułatwiającą konturowanie gruczołu krokowego wykonywano na podstawie położenia markerów, widocznych także w badaniu NMR jako czarne regularne punkty (ryc. 1). Zgodnie z zaleceniami raportów ICRU 50 i 62 [6, 7] konturowano obszary: CTV (*clinical target volume*) — gruczoł krokowy wraz z podstawą pęcherzyków nasiennych (w jednym przypadku — u pacjenta z cechą T3 — objętość pęcherzyki nasienne w całości) z marginesem 3 mm (od odbytnicy 2 mm) oraz PTV (*planned target volume*) — odpowiadające CTV z izotropowym marginesem 2 mm.

Zastosowano technikę statycznego IMRT (*Step and Shoot*) jako dostępną na aparatach Primus (Siemens) z kolimato-



**Rycina 1.** Fuzja TK z MR (T2 do konturowania gruczołu krokowego i sekwencja uwidaczniająca implantowane markery)



**Rycina 2.** Układ wiązek dla planu IMRT w 3D

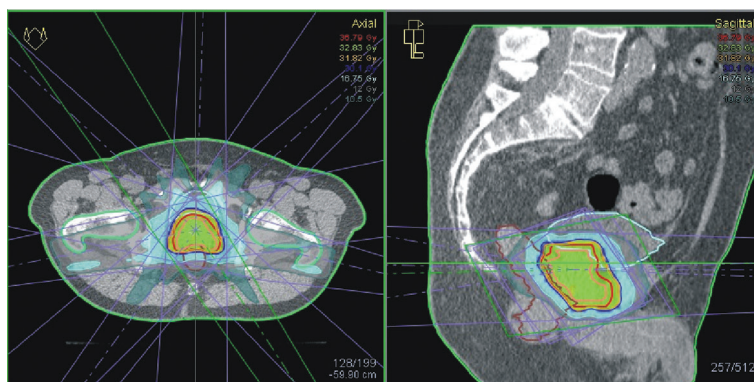
rem wielolistkowym o szerokości listka 1 cm w izocentrum. Plan składał się z 5–7 wiązek głównych, do 6 segmentów w wiązce, czyli do 42 segmentów na plan (ryc. 2). Kryteria te przyjęto w celu skrócenia procesu napromieniania (do około 6 minut) przy zapewnieniu maksymalnej możliwej konformalności. Ze względu na stosowaną metodę napromieniania przyjęto kryteria akceptacji planu zgodne z raportem ICRU 83 [8] (95% objętości PTV musiało być objęte dawką nie mniejszą niż 98%, dawka maksymalna poniżej 107% i w objętości nie większej niż 2%, mediana dawki zbliżona do dawki zadanej) i limity dawek w poszczególnych narządach krytycznych (tab. I). Oprócz kryteriów dawka-objętość przyjęto ocenę wizualną rozkładu izodoz na każdym z przekrojów poprzecznych, zgodnie z wytycznymi literaturowymi [9]: izodoza 90% nie mogła obejmować więcej niż połowę

przekroju poprzecznego odbytnicy na każdym wykonanym skanie, izodoza 50% nie mogła obejmować całości przekroju poprzecznego odbytnicy (ryc. 3).

Przed rozpoczęciem napromieniania pacjent był przygotowywany poprzez oddanie moczu i wypicie odpowiedniej, ustalonej przy planowaniu ilości wody (zazwyczaj 300 ml). Po upływie odpowiedniego czasu (zazwyczaj 30 minut) pacjent był układany w worku próżniowym i pozycjonowany przy użyciu tatuaży. Wykonywano zadane przesunięcia do izocentrum, następnie przed każdą frakcją wykonywano obrazowanie przy pomocy systemu wizualizacji typu tomografii komputerowej na aparacie terapeutycznym (MV Cone Beam CT). System MV Cone Beam CT polega na wykonaniu tomografii komputerowej przy użyciu megawoltowej wiązki promieniowania na przyspieszaczach liniowych. Badanie

**Tabela I.** Dopuszczalne dawki w narządach krytycznych (wyrażone w Gy na % objętości)

Odbytnica	Pęcherz moczowy	Główki kości udowych
32 Gy (95%) $\leq$ 2cm <sup>3</sup>	33,5 Gy (100%) $\leq$ 3% objętości	$\leq$ 16 Gy (50%)
30 Gy (90%) $\leq$ 15% objętości	26,0 Gy (80%) $\leq$ 25% objętości	
28 Gy (85%) $\leq$ 25% objętości	22,0 Gy (65%) $\leq$ 50% objętości	
22 Gy (65%) $\leq$ 50% objętości		
13 Gy (40%) $\leq$ 80% objętości		

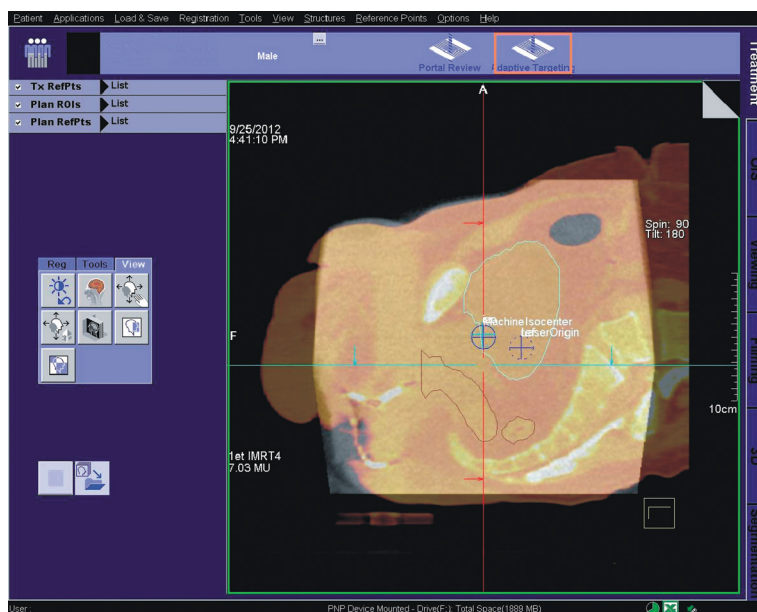
**Rycina 3.** Rozkład dawki w dwóch płaszczyznach — planu IMRT

umożliwia trójwymiarową rekonstrukcję położenia napromienianego obszaru i natychmiastowe porównanie z TK, na podstawie którego zaplanowano leczenie. Każdorazowo sprawdzano objętość pęcherza moczowego i odbytnicy — powinny odpowiadać tym z etapu planowania terapii (ryc. 4). Jeżeli zaś objętości narządów krytycznych były prawidłowe, to wykonywano konieczne przesunięcia w celu jak najlepszego odtworzenia pozycji chorego (w układzie o trzech stopniach swobody). Jeżeli objętości pęcherza moczowego lub odbytnicy odbiegały od tych zobrazowanych na TK i NMR przed leczeniem, przerywano procedurę, pacjent proszony był o wypicie odpowiedniej ilości wody i/lub zastosowanie czopka glicerynowego oraz oddanie stolca. Następnie rozpoczynano procedurę pozycjonowania pacjenta od początku. Kolejnym etapem było wykonanie megawoltowych zdjęć portalowych w dwu płaszczyznach umożliwiających wizualizację złotych markerów, a tym samym gruczołu krokowego i jego pozycji (ryc. 5). Konieczne korekty względem referencyjnego obrazu z etapu planowania leczenia były realizowane za pomocą odpowiednich przesunięć stołu terapeutycznego w trzech kierunkach aż do uzyskania dokładności ułożenia  $\leq$  1 mm. Wymagało to kilkakrotnego powtórzenia obrazowania portalowego (zazwyczaj 2 razy). Następnie rozpoczynano proces napromieniania, który trwał około 6 minut. U przypadkowo wybranych pacjentów po zakończeniu napromieniania wykonywano zdjęcia portalowe w celu sprawdzenia ewentualnej ruchomości gruczołu krokowego w trakcie leczenia.

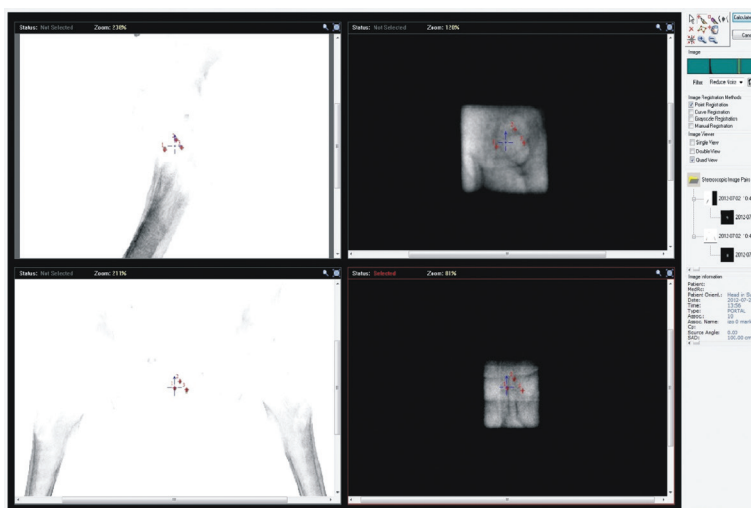
Według przyjętego protokołu stosowano dawkę 33,5 Gy w 5 frakcjach po 6,7 Gy dwa razy w tygodniu (wtorek–piątek lub poniedziałek–czwartek) w całkowitym czasie leczenia wynoszącym 15 dni. Rak gruczołu krokowego charakteryzuje się niską wartością współczynnika  $\alpha/\beta$ . Aktualne doniesienia sugerują, iż parametr  $\alpha/\beta$ , określający wrażliwość tkanki na zmianę wysokości dawki frakcyjnej, dla raka gruczołu krokowego wynosi około 1,3–1,5 Gy [10–13]. Oznacza to wyższą wrażliwość na wysokie dawki frakcyjne i teoretyczną możliwość zastosowania wysokich dawek frakcyjnych w krótkim czasie (radioterapia hypofrakcjonowana) przy jednoczesnym obniżeniu dawki całkowitej z równie wysoką skutecznością jak konwencjonalna radioterapia [14–16]. Zastosowana dawka 33,5 Gy w 5 frakcjach po 6,7 Gy odpowiada dawce 78 Gy podanej w sposób konwencjonalny w 39 frakcjach po 2 Gy. Dawki równoważne biologicznie wyliczono według wzoru Withersa z założeniem wartości  $\alpha/\beta$  dla raka gruczołu krokowego równej 1,4 Gy.

## Wyniki

Do analizy wstępnej włączono pierwszych 32 pacjentów leczonych powyższą metodą. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Mediana wieku pacjentów wyniosła 73 lata (65–83 lata). Najwięcej, tj. 19 pacjentów (60%) było w stopniu klinicznego zaawansowania T2cN0M0 (ryc. 6 — tylko w wersji elektronicznej artykułu). Stopień złośliwości nowotworu oceniony wg Gleasona wynosił od 5 do 7 (u jednego chorego indeks Gleasona wyniósł 9).



Rycina 4. MV CBCT pacjenta, przekrój sagitalny (ocena wypełnienia pęcherza moczowego i odbytnicy)



Rycina 5. Wynik rejestracji na markery (zdjęcia portalowe)

Stężenie wyjściowe PSA wynosiło 4,7–20,0 ng/ml (średnia 10,46 ng/ml, mediana 10,2 ng/ml) (ryc. 7 — tylko w wersji elektronicznej artykułu). Objętość gruczołu krokowego: 15,8–113,6 cm<sup>3</sup> (mediana 40,5 cm<sup>3</sup>) (tab. II). Dwudziestu pięciu pacjentów (78%) otrzymało co najmniej 6-miesięczną hormonoterapię przed rozpoczęciem radioterapii.

Przeprowadzenie opisaną powyżej procedurę nie nastęczyło trudności. Zarówno sposób przygotowania do leczenia, jak i samo leczenie były akceptowane przez pacjentów.

Wykonano 25 sprawdzających zdjęć portalowych w dwu płaszczyznach po zakończeniu napromieniania w celu sprawdzenia ewentualnej ruchomości gruczołu krokowego w trakcie leczenia. W przypadku 24 par zdjęć nie stwierdzo-

no różnic w położeniu markerów przed leczeniem i po jego zakończeniu większych niż 4 mm. W jednym przypadku doszło do powstania różnicy w kierunku góra-dół: 1,1 cm i w kierunku głowa-nogi — 1,2 cm. Po odrzuceniu tego pomiaru uzyskano średnie różnice we wszystkich trzech kierunkach rzędu milimetra: kierunek góra-dół — 0,7 mm (odchylenie standardowe 0,9), kierunek prawo-lewo 0,7 mm (odchylenie standardowe 1), kierunek głowa-nogi — 1,3 mm (odchylenie standardowe 1,3).

Wczesna tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy w stopniu G3–G4 u żadnego z chorych (według skali RTOG/EORTC). U około połowy

**Tabela II.** Objętość gruczołu krokowego, PTV, pęcherza moczowego i odbytnicy, oznaczone na podstawie TK do planowania (w cm<sup>3</sup>)

Objętość	Gruczoł krokowy [cm <sup>3</sup> ]	PTV [cm <sup>3</sup> ]	Pęcherz moczowy [cm <sup>3</sup> ]	Odbytnica [cm <sup>3</sup> ]
Średnia	44,6	90,6	244,9	51,9
Mediana	40,5	82,6	217,7	52,0
Maksymalna	113,6	195,2	451,6	116,7
Minimalna	15,8	41,8	89,1	19,4

**Tabela III.** Występowanie ostrego odczynu popromiennego u pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego leczonych stereotaktyczną hypofrakcjonowaną radioterapią (według skali RTOG/EORTC)

	G1	G2	G3-G4
Układ moczowo-płciowy	7 (22%)	10 (31%)	–
Układ pokarmowy	8 (25%)	–	–

**Tabela IV.** Stężenie PSA u pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego leczonych z zastosowaniem stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii (w ng/ml)

	Stężenie PSA [ng/ml] (wartości średnie)
Przed leczeniem	10,46
3 miesiące po zakończeniu radioterapii	0,76
6 miesięcy po zakończeniu radioterapii	0,68
9 miesięcy po zakończeniu radioterapii	0,43
12 miesięcy po zakończeniu radioterapii	0,37

pacjentów wystąpił ostry odczyn popromienny ze strony układu moczowego w stopniu G1 lub G2. U 25% pacjentów zaobserwowano ostry odczyn popromienny w stopniu G1 ze strony układu pokarmowego (tab. III). Po zakończeniu leczenia u wszystkich chorych objawy ostrego odczynu popromiennego ustąpiły w ciągu pierwszych 4 tygodni obserwacji. Po tym czasie u 3 chorych jednorazowo występowały krwawienia z odbytnicy, niewymagające interwencji ani farmakologicznej, ani chirurgicznej. Uzyskano systematyczne zmniejszanie stężenia PSA w kolejnych badaniach, wykonywanych co 3 miesiące (tab. IV).

## Omówienie

Jednym z wymagań terapii stereotaktycznej jest zapewnienie precyzyjnego trójwymiarowego obrazowania radiologicznego. Historycznie korzystano z zewnętrznych systemów koordynat przestrzennych, tzw. współrzędnych stereotaktycznych. Wymagało to stosowania lokalizatorów montowanych wokół pacjenta, pozwalających na precyzyjne wyznaczenie izocentrum. Obecnie rezygnuje się z takiego rozwiązania na rzecz technik obrazowych 3D typu Cone Beam CT oraz obrazowania portalowego z wykorzystaniem markerów implantowanych w objętości tarczowej lub w jej

pobliżu. Obrazowanie obszaru napromienianego i organów krytycznych musi odbywać się zarówno na etapie przygotowywania indywidualnego planu leczenia, jak i na aparacie terapeutycznym (IGRT), bezpośrednio przed podaniem każdej frakcji. Ze względu na stosowaną w leczeniu stereotaktycznym małą liczbę frakcji, a co za tym idzie — wysoką dawkę frakcyjną, konieczne jest unieruchomienie pacjenta w pozycji stabilnej, zapewniającej wysoką odtwarzalność ułożenia na urządzeniu terapeutycznym [14, 17]. Radioterapia stereotaktyczna pod względem unieruchomienia i dokładności aplikacji promieniowania staje się najbardziej precyzyjną metodą konwencjonalnej radioterapii.

W naszym ośrodku wszystkim pacjentom leczonym radykalnie z powodu raka gruczołu krokowego (o ile nie ma do tego bezwzględnych przeciwwskazań) wszczepia się 3 złote markery do prostaty pod kontrolą USG. Umieszczenie markerów jest tak dobierane, aby nie były położone współosiowo, a odległości między nimi gwarantowały dobrą ocenę rotacji gruczołu. Następnie dla pacjentów włączonych do badania przygotowuje się indywidualne unieruchomienie — materac próżniowy z klinem pod kolanami. Ponieważ w przypadku gruczołu krokowego największa ruchomość narządu spowodowana jest różnicą w wypełnieniu odbytnicy, a także, choć w mniejszym stopniu, zmianą objętości pęcherza moczowego [18, 19] pacjenci poddawani są odpowiednim procedurom przygotowawczym do badań obrazowych i samego leczenia. Stabilność ułożenia pacjentów w trakcie napromieniania była dobra — średnie różnice położenia markerów przed i po leczeniu we wszystkich trzech kierunkach wyniosły odpowiednio 0,7; 0,7 i 1,3 mm.

Stosowanie wysokich dawek frakcyjnych obarczone jest ryzykiem wystąpienia odczynów popromiennych, dlatego też istotne są ścisłe i rygorystyczne kryteria dopuszczalnych dawek na narządy krytyczne. Niemniej ważne jest stosowanie wysoce konformalnych technik radioterapii i każdorazowej weryfikacji zarówno położenia narządów krytycznych, jak i ich objętości. Biorąc pod uwagę współczynnik  $\alpha/\beta$  dla odbytnicy oceniany na 3 do 5 Gy (odczyn późny) [20, 21], ten krytyczny narząd w badanej metodzie otrzymuje dawki niższe niż w radioterapii konwencjonalnej. Przy dawce całkowitej 76 Gy dla gruczołu krokowego, jako dopuszczalną dla odbytnicy przyjmuje się wartość  $V_{50Gy} < 50\%$  i  $V_{70Gy} < 15\%$ , co w przeliczeniu na BED (*biologically effective dose*, dawka efektywna biologicznie) daje odpowiednio 72 Gy i 113 Gy.

Te same wartości dla terapii hypofrakcjonowanej są mniejsze, wynoszą 39,6 Gy dla 50% objętości odbytnicy i 103,45 Gy dla 15% objętości [21].

Pierwsze próby leczenia raka gruczołu krokowego przy zastosowaniu wysokich dawek frakcyjnych były podejmowane już w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku [22]. Do tej pory zastosowanie hypofrakcjonowania było jednak trudne ze względu na zmienne położenie i ruchomość gruczołu krokowego, wywołane m.in. różnym wypełnieniem odbytnicy i pęcherza moczowego w momencie podawania kolejnych frakcji radioterapii. Zastosowanie systemu weryfikacji położenia (i objętości) narządów oraz markerów umieszczonych w gruczole krokowym przy pomocy Cone Beam CT każdorazowo w trakcie sesji radioterapii umożliwia wysoki stopień precyzji [23]. W ostatnich kilku latach podjęto próby kliniczne hypofrakcjonowania w ramach badań klinicznych I/II fazy [14]. Wyniki wstępnych badań są zachęcające — ostre objawy uboczne ze strony układu moczowo-płciowego i pokarmowego przy stosowaniu wysokich dawek frakcyjnych nie były bardziej nasilone niż przy leczeniu standardowym, aczkolwiek grupy pacjentów leczonych z wykorzystaniem wysokich dawek frakcyjnych nie są zbyt duże. W badaniu King i wsp. leczono 41 pacjentów, stosując pięć frakcji po 7,25 Gy [24], Friedland i wsp. ocenili 112 pacjentów otrzymujących 5 frakcji po 7 Gy [25]. W naszym materiale nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych (według skali RTOG/EORTC) w stopniu wyższym niż 2. ze strony układu moczowo-płciowego (22% G1 i 31% G2) i 1. ze strony układu pokarmowego (25% G1), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych autorów [24–26].

Protokół radykalnej hypofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej u chorych na raka gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka wdrożono w Centrum Onkologii — Instytucie w Oddziale w Gliwicach w 2011 roku [21]. Leczenie prowadzone jest z zastosowaniem aparatu CyberKnife. Pacjenci otrzymują 36,25 Gy w 5 frakcjach po 7,25 Gy w czasie 10 dni. W grupie 25 pacjentów zaobserwowano odczyn ze strony układu moczowego w stopniu 1. u 29%, a w stopniu 2. u 6% chorych, ze strony przewodu pokarmowego w stopniu 1. u 25%, a w 2. u 6% leczonych (według skali RTOG/EORTC) [27].

W ostatnim czasie opublikowano wyniki 5-letniej obserwacji 41 pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego z grupy niskiego ryzyka, u których zastosowano stereotaktyczną hypofrakcjonowaną radioterapię (przy pomocy aparatu CyberKnife) 5 razy po 7,25 Gy w jednym ośrodku i 5 razy po 7 Gy w drugim ośrodku, biorącym udział w tymże badaniu [28]. Nie obserwowano toksyczności ostrej w stopniu 4. (według skali RTOG/EORTC), objawy ostre ustępowały w czasie 1–3 miesięcy od zakończenia radioterapii. Nie obserwowano toksyczności późnej ze strony układu pokarmowego i mo-

czowo-płciowego w stopniu wyższym niż 2., oprócz jednego pacjenta ze stopniem 3. toksyczności ze strony układu moczowo-płciowego. Oczekiwane są wyniki (szczególnie w odniesieniu do toksyczności późnej) dłuższych obserwacji innych toczących się badań z zastosowaniem stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii chorych na raka gruczołu krokowego (średnia obserwacja wynosi 3 lata [14]).

Monitorowanie wyników leczenia stężeniem PSA wskazuje na skuteczność leczenia z wykorzystaniem radioterapii hypofrakcjonowanej. W badaniu Freeman i wsp. stężenie PSA obniżyło się z  $5,4 \pm 2,4$  ng/ml do  $0,34 \pm 0,35$  ng/ml [28]. W naszym materiale uzyskaliśmy systematyczny spadek stężenia PSA (z 10,46 ng/ml przed leczeniem do 0,37 ng/ml w 12 miesięcy od zakończenia radioterapii). Dwuletnie przeżycia wolne od wznowy biochemicznej wahają się od 90% do 100%, zależnie od serii [14]. Pięcioletnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wynosi około 90% [14], w badaniu Freeman i wsp. — 93% (jedyne badanie z pięcioletnim okresem obserwacji) [28], co jest porównywalne z wynikami radykalnej prostatektomii i radioterapii konwencjonalnej do wysokich dawek.

Brak jest badań III fazy porównujących bezpośrednio stereotaktyczną hypofrakcjonowaną radioterapię raka gruczołu krokowego z radioterapią konwencjonalną.

Zyskiem ze zmniejszenia liczby frakcji radioterapii jest skrócenie całkowitego czasu leczenia pacjentów. Czas potrzebny na realizację procedury stereotaktycznej hypofrakcjonowanej radioterapii raka gruczołu krokowego w naszym ośrodku wynosi 45–50 minut na jedną frakcję, co przy 5 frakcjach daje całkowity czas potrzebny na całą terapię wielokrotnie krótszy niż przy tradycyjnej radioterapii we frakcjonowaniu po 2 Gy. Jest to leczenie zdecydowanie krótsze i wygodniejsze dla pacjentów.

## Wnioski

Stereotaktyczna hypofrakcjonowana radioterapia raka gruczołu krokowego przy pomocy promieniowania X generowanego w przyspieszaczach liniowym, z zastosowaniem techniki IMRT i precyzyjnej weryfikacji położenia, jest metodą stosunkowo prostą i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Metoda będzie dalej weryfikowana w ramach badania klinicznego obejmującego ocenę skuteczności i odczynów późnych.

**Konflikt interesu:** nie zgłoszono

**Dr n. med. Monika Rucińska**

*Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie  
Al. Wojska Polskiego 37, 10–288 Olsztyn  
e-mail: m\_rucinska@poczta.onet.pl*

*Otrzymano: 23 kwietnia 2013 r.*

*Przyjęto do druku: 31 lipca 2013 r.*

## Piśmiennictwo

1. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krrn/>.
2. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1405–1418.
3. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA i wsp. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 16–22.
4. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD i wsp. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475–487.
5. Zietman AL, Bae K, Slater JD i wsp. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1106–1111.
6. ICRU Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. 1993. <http://www.icru.org/link-index>.
7. ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999. <http://www.icru.org/link-index>.
8. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). 2010. <http://www.icru.org/link-index>.
9. Buyounouski MK, Horwitz EM, Price RA Jr i wsp. Prostate IMRT. W: Bortfeld T, Schmidt-Ullrich R, De Neve W, Wazer DE (red.) *Image-Guided IMRT*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006, 391–411.
10. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1095–1101.
11. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ i wsp. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1093–1104.
12. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1021–1031.
13. Duchesne G, Peters L. What is the  $\alpha/\beta$  for prostate cancer? Rationale for high-dose brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 44: 747–748.
14. Zaorsky NG, Studenski MT, Dicker AP i wsp. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: Is the technology ready to be the standard of care? *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 212–218.
15. Dasu A: Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 289–301.
16. Macias V, Biete A. Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 437–445.
17. Benedict SH, Purviance J, Song D i wsp. High precision and unconventional fractionation IMRT. W: Bortfeld T, Schmidt-Ullrich R, De Neve W, Wazer DE (red.) *Image-Guided IMRT*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006, s. 439–455.
18. Rijkhorst EJ, van Herk M, Lebesque JV i wsp. Strategy for online correction of rotational organ motion for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1608–1617.
19. Rijkhorst EJ, Lakeman A, Nijkamp J i wsp. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1254–1260.
20. Michalski JM, Gay H, Jackson A i wsp. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2010; 76 (Suppl. 3): S123–129.
21. Głowacki G, Bodusz D, Majewski W i wsp. Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna CyberKnife™ chorych na raka gruczołu krokowego — prezentacja metody. *Nowotwory J Oncol* 2012; 62: 274–282.
22. Lloyd-Davies RW, Collins CD, Swan AV. Carcinoma of prostate treated by radical external beam radiotherapy using hypofractionation. Twenty-two years' experience (1962–1984). *Urology* 1990; 36: 107–111.
23. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL i wsp. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 942–953.
24. 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.
25. 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.
26. Bolzicco G, Favretto MS, Scremin E i wsp. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinical localized prostate cancer: preliminary clinical results. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9: 473–477.
27. Miszczyk L, Roch-Zniszczoł A, Głowacki G i wsp. CyberKnife w polskiej rzeczywistości: najczęstsze zastosowania i pierwsze wyniki leczenia. *Nowotwory J Oncol* 2012; 62 (Suppl. 2): 77.
28. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011; doi: 10.1186/1748-717X-6-3.

---

W dniu 25 kwietnia 2014 roku (piątek) odbędzie się w Warszawie  
II Sympozjum Naukowe Fundacji Wspierania Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych  
„Nowotwory górnego odcinka układu pokarmowego”

Temat

Nowe technologie w diagnostyce i leczeniu nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego

Kierownictwo naukowe i prowadzenie  
prof. dr hab. n. med. Marek Durlik

Uczestnictwo w sympozjum jest bezpłatne

Miejsce:

Sala wykładowa Szpitala MSWiA w Warszawie przy ul. Wołoskiej 136

Zgłoszenia i rejestracja:  
Sekretariat Dyrektora Szpitala MSWiA w Warszawie  
tel.: 22 508 10 20  
e-mail: [dyrekcja@cskmswia.pl](mailto:dyrekcja@cskmswia.pl)