



Wstępna ocena toksyczności leczenia u chorych na raka stercza napromienianych techniką konformalną (3D) z zastosowaniem hypofrakcjonowania

Piotr Pęczkowski, Małgorzata Pilichowska, Tomasz Demkow

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Rep Pract Oncol Radiother 2004;9:77-80, original paper

Received January 26th, 2004; received in a revised form March 29th, 2004; accepted April 30th, 2004

Streszczenie

Cel pracy: Odpowiedź na pytanie, czy stosowanie wysokiej dawki frakcyjnej u chorych na raka stercza napromienianych techniką 3D jest postępowaniem bezpiecznym.

Materiał i metoda: Od 01.1998 do 07.2000 napromieniano 137 chorych na raka stercza T1b-T3NxM0. Stosowano technikę 3D trójpolową. Dawka frakcyjna wynosiła 2.6 Gy, dawka całkowita 52 cGy (ICRU). Średni okres obserwacji wynosił 20 miesięcy (6-43 miesiące).

Wyniki i dyskusja: Brak odczynów wczesnych pęcherza moczowego (PM) stwierdzono u 34(25%) chorych. Odczyn mało nasilony (I°) wystąpił u 90 (65%) chorych, umiarkowany (II°) u 12(9%). U 1(1%) obserwowano nasilony częstomocz częściej, niż co godzinę (III°). Odczyny wczesne jelit (PP): brak-77(56%), I°- 55(40%), II° - 5(4%). Odczyny późne PM: brak- 128(94%), I°- 6(4%), II° - 2(1.5%). U 1(0.5%) chorego po 12 miesiącach wystąpił częstomocz (<1godz.) i krwimocz (III°). Brak odczynów późnych PP - 129(94%) chorych, I°- 8(6%). Nie stwierdzono odczynów II° i III°.

Wnioski: Dobra tolerancja leczenia i małe nasilenie odczynów późnych u chorych na raka stercza leczonych tym schematem napromieniania może wskazywać na możliwość bezpiecznego stosowania tej techniki radioterapii.

Słowa kluczowe: stercz, rak, toksyczność, radioterapia, hypofrakcjonowanie.

The preliminary evaluation of conformal hypofractionated radiotherapy (3D) toxicity in prostate cancer patients

Summary

Purpose: The purpose of this retrospective study was to evaluate the degree of acute and late genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicity of conformal hypofractionated radiotherapy (3DRTH) in prostate cancer patients.

Materials and methods: From January 1998 to July 2000, 137 (T1-T3NxM0) patients were treated with combine therapy: neoadjuvant hormonal therapy not less then 3 months and 3DRTH. The median follow-up was 20 (range 6-43) months. The degree of acute and late GI and GU toxicity was graded according RTOG/EORTC scale. A 3D technique was developed. We used 4 MV and 15 MV photon beams treating all fields (3 field -blocks or MLC) 5 days a week with 2.6 Gy per fraction to a total dose of 52 Gy to the prostate.

Results: Acute GU toxicity: lack - 34(25%), I° - 90(65%), II° - 12(9%), III° - 1(1%). Late GU toxicity: lack - 128(94%), I° - 6(4%), II° - 2(1.5%), III° - 1(0.5%). Acute GI toxicity : lack - 77(56%), I° - 55(40%), II° - 5(4%), III° - 0. Late GI toxicity: lack - 129(94%), I° - 8(6%), II° - 0, III° - 0.

Conclusions: The hyperfractionated radiotherapy schedule for localized prostate cancer seems to be a safe method of irradiation. Dose escalation should also be considered.

Key words: prostate, cancer, toxicity, radiotherapy, hyperfractionation.

Wstęp

Celem wprowadzenia radioterapii konformalnej (3D-CRT) było precyzyjne określenie obszaru do napromieniania z zastosowaniem rozbudowanego układu osłon narządów krytycznych. Pojawiła się możliwość poprawy wyników leczenia poprzez podwyższenie dawki całkowitej na guz. W radioterapii raka gruczołu krokowego stosuje się przede wszystkim dawkę frakcyjną 1.8-2.0 Gy. Badania radiobiologiczne z ostatnich lat wykazały, że współczynnik α/β dla raka stercza jest niski ok. 2 Gy i zbliżony wartością do współczynnika α/β dla tkanek zdrowych reagujących późnym odczynem popromiennym [1, 2, 3]. W związku z tym wydaje się celowe stosowanie wyższych dawek frakcyjnych (hypofrakcjonowanie) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. W Centrum Onkologii w Warszawie ten sposób frakcjonowania wprowadziliśmy w roku 1998 w oparciu publikację prof. W. Duncana i wsp. oraz osobiste doświadczenia autora z pobytu w Western General Hospital w Edynburgu.

Celem pracy jest próba odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie wysokiej dawki frakcyjnej u chorych na raka stercza napromienianych techniką 3D jest postępowaniem bezpiecznym.

Materiał i metoda

W okresie od stycznia 1998 roku do lipca 2000 roku w Centrum Onkologii w Warszawie napromieniano 137 chorych na miejscowo zaawansowanego raka stercza w stadium zaawansowania T1b-T3NxM0. W Tabeli 1 przedstawiono charakterystykę materiału.

Dla oceny stadium zaawansowania u wszystkich chorych wykonano badanie ultrasonograficzne przezodbytnicze (TRUS) oraz przeprowadzono badanie histologiczne materiału biopsyjnego uzyskanego drogą biopsji cienkoigłowej (19 chorych) lub sekstansowej gruboigłowej

(118 chorych). Ocenie stopnia histologicznej złośliwości raka wg Gleasona poddano 96 biopłatów. Średni wiek chorych wynosił 67 (52-79) lat. Stężenie swoistego antygenu sterczowego PSA przed leczeniem wynosiło 20 ng/ml (0.9-66 ng/ml). Wszyscy chorzy zostali poddani co najmniej 3 miesięcznej antyandrogenowej hormonoterapii, mediana jej trwania 5 (3-60) miesięcy. Stosowano technikę konformalną (3D) trójpolową (pole AP i dwa boczne) z użyciem bloków (46 chorych) lub kolimatora wielolistkowego (91 chorych), wykorzystując fotony o energii 4MV i 15 MV. Dawka frakcyjna wynosiła 2.6 Gy, dawka całkowita 52 Gy zgodnie z zaleceniami ICRU. Dawki równoważne biologicznie dla raka stercza i narządów krytycznych, przedstawiono w tabeli 2. Wybór obszaru napromienianego zależał od stadium zaawansowania T: 1. T1b-T2b GTV1 zawierał stercz i podstawę pęcherzyków nasiennych, 2. T2c-T3 GTV2 zawierał stercz i pęcherzyki nasienne. Planowany obszar napromieniania (PTV) obejmował GTV1/2 z 1 centymetrowym marginesem. Oceniano dawkę w narządach krytycznych (pęcherz moczowy, odbytnica) na podstawie histogramów dawka-objętość (DVH), dążąc do nie przekroczenia objętości izodozą 95%, 40% objętości odbytnicy. Dla oceny powikłań wczesnych i późnych ze strony narządów krytycznych zastosowano skalę RTOG/EORTC. Toksyczność leczenia odnotowywano podczas regularnych badań kontrolnych, przeprowadzanych przez ten sam zespół lekarzy. Średni okres obserwacji chorych wynosił 20 miesięcy (6-43 miesiące).

Wyniki

Brak odczynów wczesnych pęcherza moczowego stwierdzono u 34 (25%) chorych. Odczyn mało nasilony (I°) wystąpił u 90 (65%) chorych, umiarkowany (II°) u 12 (9%). U 1 (1%) obserwowano nasilony, bolesny częstomocz częściej, niż co godzinę (III°), który ustąpił w trakcie dalszej obserwacji. Nie zaobserwowano odczynów wczesnych jelit u 77 (56%) chorych. U pozostałych, odczyny wczesne

Tabela 1. Stadium zaawansowania T i stopień złośliwości histologicznej G.
Table 1. Cancer phase T and the degree of malignancy G.

T	G			
	1	2	3	Razem
1	0	0	1	1 (0,7%)
2	10	81	7	98 (71,5%)
3	6	21	11	38 (27,7%)
Razem	16 (11,7%)	102 (74,5%)	19 (13,9%)	137 (100%)

Tabela 2. Dawki równoważne dla raka stercza i tkanek zdrowych reagujących późnym odczynem popromiennym - $\alpha/\beta = 1.5$ Gy oraz dla tkanek zdrowych reagujących odczynem wczesnym - $\alpha/\beta = 10$ Gy.**Table 2.** Equivalent doses for prostate cancer and for healthy tissues (late radioreaction α/β is 1.5 Gy, and early radioreaction is 10 Gy).

Dawka dla stercza i odczynów późnych(cGy) frakcja 260 cGy → 200 cGy, $\alpha/\beta = 1.5$	Dawka dla odczynów wczesnych (cGy) frakcja 260 cGy → 200 cGy, $\alpha/\beta = 10$
5200 → 6120	5460 → 5470

jelit wystąpiły odpowiednio w: I° - 55 (40%), II° - 5 (4%). U 28 (94%) chorych nie obserwowano odczynów późnych pęcherza moczowego. W pozostałych przypadkach stwierdzono odczyny: I° - 6 (4%), II° - 2 (1.5%). U 1 (0.5%) chorego po 12 miesiącach wystąpił częstomocz (<1godz.) i krwimocz (III°), które ustąpiły po leczeniu objawowym. Dominującą grupę stanowili chorzy, u których nie ujawniły się odczyny późne jelit - 129 (94%) chorych. Tylko w 8 (6%) przypadkach ujawniły się odczyny jelit w I°. Nie stwierdzono odczynów jelit w II° i III°.

Dyskusja

Radioterapia wielopłaszczyznowa (3DRT) raka gruczołu krokowego jest nowoczesną techniką stosowaną obecnie w większości ośrodków onkologicznych Stanów Zjednoczonych jak i europejskich. Wymaga jednak zastosowania drogich, wyrafinowanych systemów przestrzennego planowania leczenia oraz wyjątkowej staranności codziennego odtwarzania warunków napromieniania. Zasadniczym celem stosowania tej techniki jest podwyższenie dawki całkowitej na guz przy zbliżonych lub zmniejszonych w porównaniu z techniką klasyczną, odsetkiem powikłań ze strony narządów krytycznych. Na przestrzeni ostatnich kilku lat pojawiły się doniesienia sugerujące wysoką wrażliwość raka stercza na wielkość dawki frakcyjnej oparte przede wszystkim na obserwacjach zaczerpniętych ze stosowania wysokich dawek frakcyjnych w brachyterapii, postulujących jednocześnie stosowanie hypofrakcjonowania w radioterapii [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Pionierskie badania Brennera i wsp. wykazały, że współczynnik α/β dla raka stercza wynosi ok. 1.5-2 Gy w porównaniu z wartością 10 Gy dla większości pozostałych nowotworów [1]. Ten niski współczynnik α/β jest zbliżony, a nawet niższy od charakteryzującego tkanki otaczające późno reagujące (3-10 Gy) [4]. Te spostrzeżenia radiobiologiczne, sugerują bezpieczną możliwość zastosowania hypofrakcjonowania w radioterapii raka gruczołu krokowego. Ten sposób frakcjonowania stosujemy w Centrum Onkologii w Warszawie od początku 1998 roku opierając się na wcześniejszych doświadczeniach Duncan'a i wsp. który stosował przyjęty przez nas schemat leczenia [7,8]. W drugiej połowie lat 90-tych brak było jednoznacznych

przesłanek radiobiologicznych potwierdzających możliwość stosowania hypofrakcjonowania w raku stercza. Osobiste kontakty autora z prof. W. Duncanem, własne doświadczenia z pobytu w kierowanym przez niego Zakładzie Radioterapii Western General Hospital w Edynburgu, w sposób przekonywujący sugerowały stosowanie tego sposobu leczenia. Współczesne badania radiobiologiczne potwierdziły trafność poglądów prof. W. Duncan'a. Do chwili obecnej ukazały się nieliczne doniesienia omawiające wyniki leczenia oraz jego toksyczność u chorych na raka stercza leczonych wysokimi dawkami frakcyjnymi. Yeoh i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym porównali toksyczność ze strony pęcherza moczowego (PM) i przewodu pokarmowego (PP) stosując frakcjonowanie konwencjonalne 2 Gy do dawki 64 Gy oraz hypofrakcjonowanie 2.75 Gy do dawki 55 Gy [9]. Średni okres obserwacji wynosił 43.5 miesiąca, planowanie leczenia oparto o system dwuwymiarowy (2D) i technikę trój - cztero polową. Odczyny popromienne oszacowano na podstawie skali EORTC. Krwawienie z odbytnicy II/III° w okresie do 1 miesiąca od zakończenia leczenia, stwierdzono u 16% chorych leczonych hypofrakcjonowaniem. Odczyn późny II/III° wystąpił u 20% i nie wymagał interwencji chirurgicznej. Wczesne odczyny pęcherza moczowego II/III° zaobserwowano u 6% chorych i podobny odsetek utrzymywał się w trakcie dalszej obserwacji. W porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie, nasilenie odczynów zarówno wczesnych jak i późnych było zbliżone. Kupelian i wsp. analizowali m.in. toksyczność intensywnie modulowanej radioterapii (IMRT) przy stosowaniu dawki frakcyjnej 2.5 Gy do dawki 70 Gy [10]. Odczyn wczesny jelit II° stwierdzono u 14% chorych, późny II° w postaci mało nasilonego krwawienia u 8%. Nie wystąpiły odczyny ciężkie III° i IV°. U 20% chorych obserwowano odczyn wczesny pęcherza moczowego II° nie stwierdzając jednocześnie odczynów późnych. Autorzy podkreślają bardzo dobrą tolerancję leczenia, przy minimalnie nasilonych odczynach późnych. Livsey i wsp. na dużej grupie 705 chorych na raka stercza leczonych radioterapią 3D ocenili toksyczność tego leczenia przy medianie obserwacji 48 miesięcy. Dawka frakcyjna wynosiła 3.13 Gy, całkowita 50 Gy. Odczyny późne \geq II° pęcherza moczowego wystąpiły u 9% chorych, jelit u 5% [11].

Wnioski

Wstępna ocena toksyczności leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego z zastosowaniem radioterapii konformalnej (3D) we frakcjach po 2,6 Gy do dawki całkowitej 52 Gy, może wskazywać na bezpieczne stosowanie tej techniki radioterapii. Nieliczne dane z piśmiennictwa zdają się potwierdzać tę tezę. Ocena odczynów późnych w naszym materiale wymaga dłuższego okresu obserwacji, ale już wstępne dane świadczą o ich niewielkim nasileniu. Przedmiotem naszego zainteresowania w chwili obecnej jest ocena odczynów popromiennych u chorych z zastosowaniem eskalacji dawki do 65 Gy po 2.6 Gy.

Piśmiennictwo

1. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:1095-101.
2. Brenner JD, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour AE. Direct evidence that prostate tumours show high sensitivity to fractionation (low α/β), similar to late-responding normal tissue. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:6-13.
3. Wang JZ, Guerrero M, Li A. How low is α/β ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;1:194-203.
4. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;4:1093-2003.
5. Duchesne GM, Peters LJ. What the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;4:747-8.
6. Amer AM, Mott J, Mackay RI, Williams PC, Livsey J, Logue JP, et al. Prediction of benefits from dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;1:199-207.
7. Duncan W, Warde P, Catton CN, Murno A.J, Lakier R, Gadalla T, et al. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Phys.* 1993;26:203-10.
8. el-Galley RE, Howard GC, Hawkyard S, Klys H, Kerr GR, Duncan W, et al. Radical radiotherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. A report of 191 cases. *Br J Urol.* 1995;75:38-43.
9. Yeoh EEK, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Di Matteo AC, Roos DE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;4:943-55.
10. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. 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;4:988-93.
11. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindel R, Read G, Khoo VS, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;5:1254-59.