

Kis és közepes kockázatú prosztatatarákos betegek sztereotaxiás sugárkezelése CyberKnife gyorsítóval: korai radiogén mellékhatások

JORGO KLITON^{1,2}, ÁGOSTON PÉTER^{1,2}, JÁNVÁRY LEVENTE¹, GESZTESI LÁSZLÓ¹, STELCZER GÁBOR^{1,3}, KONTRA GÁBOR¹, MAJOR TIBOR^{1,2}, POLGÁR CSABA^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, ³Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Nukleáris Technika Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Jorgo Kliton, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.,
tel.: +36-1-224-8600/3206, fax: +36-1-224-8680,
e-mail: jorgokliton@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. szeptember 24.

Elfogadva:

2018. október 2.

Munkánk célja a sztereotaxiás sugárkezelés (stereotactic body radiotherapy, SBRT) bevezetése volt korai stádiumú prosztatadaganatos betegeknél, valamint a sugárterápia okozta akut mellékhatások vizsgálata. 2018. február és 2018. július között 36 prosztatadaganatos beteget kezeltünk SBRT-vel. A kezeléseket „CyberKnife M6” lineáris gyorsítóval végeztük. Kis kockázatú betegeknél 8 Gy-es frakciót alkalmaztunk a prosztatára, közepes kockázat esetén frakciónként 8 Gy-t adtunk a prosztatára és 6,5 Gy-t a vesicula seminalisok kezdeti szakaszára. Összesen 5 frakciót adtunk (összdózis 40 Gy), minden második munkanapon. A korai radiogén genitourinális (GU) és gasztrointesztinális (GI) mellékhatásokat a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) beosztása szerint osztályoztuk. A sugárkezelés időtartama 1 hét és 3 nap volt. A kezelés végén az akut radiogén mellékhatások gyakorisága a következő volt: GU grade 0: 13,9%, grade I: 30,6%, grade II: 52,8%, grade III: 2,7%. GI grade 0: 55,5%, grade I: 30,6%, grade II: 13,9%, grade III: 0%. Grade IV-V mellékhatásokat nem észleltünk. Az SBRT biztonságos kezelés a korai stádiumú, szervre lokalizált prosztatatarákos betegeknél. *Magy Onkol* 63:52–59, 2019

Kulcsszavak: prosztatatarák, sztereotaxia, CyberKnife, hipofrakcionálás, képvezérlés

We report implementation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of early, localized prostate cancer patients, and acute side effects caused by radiation therapy. Between February 2018 and July 2018, 36 prostate cancer patients were treated with SBRT. Treatments were performed with „CyberKnife M6” linear accelerator. In low-risk patients 8 Gy was delivered to the prostate in each fraction. For intermediate risk, 8 Gy to the prostate and 6.5 Gy to the seminal vesicles were delivered by each fraction with a simultaneous integrated boost technique. A total of 5 fractions (total dose 40 Gy) were given every second working days. Acute radiogenic genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) side effects were assessed using the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) score. The duration of radiotherapy was 1 week and 3 days. The frequency of acute radiogenic side effects was as follows: GU grade 0: 13.9%, grade I: 30.6%, grade II: 52.8%, grade III: 2.7%. GI grade 0: 55.5%, grade I: 30.6%, grade II: 13.9%, grade III: 0%. Grade IV-V side effects were not observed. SBRT appears to be a safe and well tolerated treatment in patients with early stage, localized prostate cancer.

*Jorgo K, Ágoston P, Jánváry L, Gesztesi L, Stelczer G, Kontra G, Major T, Polgár C. Stereotactic body radiation therapy with CyberKnife accelerator for low- and intermediate risk prostate cancer. Report of acute toxicity. *Magy Onkol* 63:52–59, 2019*

Keywords: prostate cancer, stereotactic radiotherapy, CyberKnife, hypofractionation, image guidance

BEVEZETÉS

Férfiaknál a prosztatatarák a második leggyakoribb rosszindulatú daganat a nyugati országokban (1). Leggyakrabban szervre lokalizált formában kerül felfedezésre (2). A rendelkezésre álló evidenciák alapján a szervre lokalizált prosztatatarák kezelési lehetőségei a radikális prosztatektómia, a külső sugárkezelés, a brahiterápia és az aktív követés (3–5). Elsőként Brenner és Hall vetette fel, hogy a prosztatatarákok döntő többségét kitevő adenokarcinóma α/β hányadosa kisebb a legtöbb daganaténál, értékét 1,5 Gy-ben állapították meg (6). Jelenleg a klinikai vizsgálatok többségében a biológiailag ekvivalens dózisok számolásánál a prosztadaganatokra ezt az α/β értéket veszik alapul. Mivel a prosztatatarák α/β hányadosa a késői válaszidejű normális szövetekéhez hasonló (kb. 1,0–4,0 Gy), más daganattípusokénál kisebb (6–8), ezért a prosztadaganat-sejtek a nagyobb dózisteljesítményre, illetve a rövidebb idő alatt leadott nagyobb dózisokra érzékenyebbek. Ez alapján feltételezhető, hogy a hagyományos, napi 1,8–2 Gy-es frakcionálást alkalmazó külső besugárzás biológiailag effektív dózisához hasonló dózisz hipofrakcionálással azonos biológiai hatékonyság mellett kevesebb mellékhatás várható.

Mérsékelt hipofrakcionálás (MH) során a napi frakciódózis 2,4–4 Gy, az összdózis 50–70 Gy. Összesen 7 nagy betegszámú fázis III-as randomizált vizsgálatban hasonlították össze a konvencionális frakcionálást az MH-val (9–17). A felsorolt vizsgálatokban az MH a daganatkontroll és késői mellékhatások vonatkozásában is egyenértékűnek bizonyult a konvencionális frakcionálással végzett kezeléssel.

A prosztatatarák sugárkezelésében az MH mellett alkalmazható egy másik hipofrakcionálási módszer is, melyet leginkább a kis és közepes kockázatú betegeknél alkalmaznak. Az extrém hipofrakcionálás végezhető invazív (brahiterápia) vagy noninvazív (teleterápia) módszerekkel. A teleterápiás extrém hipofrakcionálás (EH), más néven sztereotaxiás sugárkezelés (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) alkalmazása egyre jobban terjed, az USA-ban 2004-ben a betegek <1%-a, 2012-ben viszont a kis kockázatú betegek 8,8%-a részesült SBRT-ben (18). SBRT során naponta, másnaponta vagy hetente 6–10 Gy napi dózissal, nagy pontosságú, 35–50 Gy összdózisú sugárkezelést alkalmazunk prosztadaganat esetén. Az SBRT végezhető hagyományos lineáris gyorsítóval (úgynevezett „gantry” alapú) vagy robotkaros (CyberKnife) lineáris gyorsítóval. A sugárbiológiai előnyökön túl, SBRT végzésekor a teljes kezelési idő megrövidül, csökkentve ezzel az esetleges várakozási listák hosszát. Az Országos Onkológiai Intézetben 2018 januárja óta végzünk robotkaros (CyberKnife M6) sztereotaxiás sugárkezeléseket egyéb lokalizációkban, az első prosztatatarákos beteget 2018. február elején kezeltük.

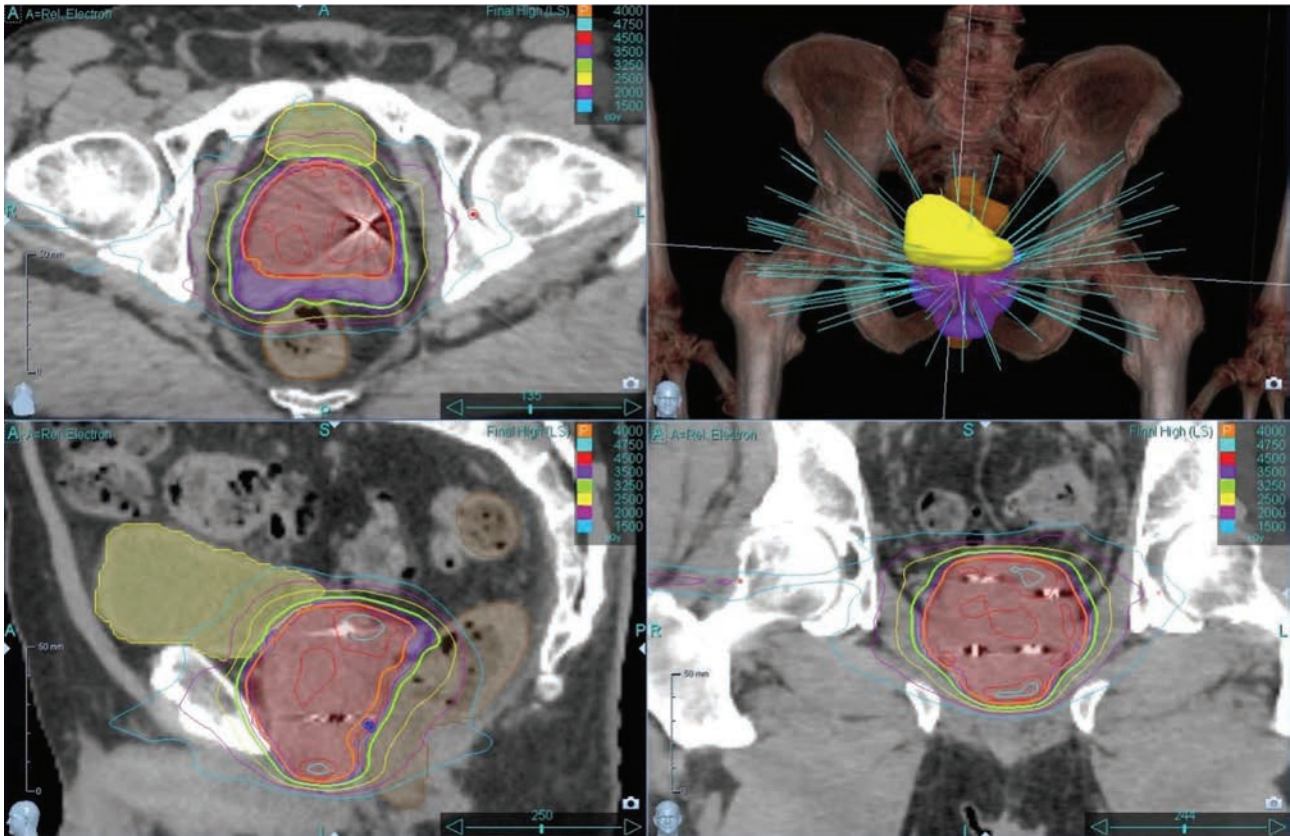
Munkánk célja a kis és közepes kockázatú, klinikailag szervre lokalizált prosztatatarákok kezelésében alkalmazott extrém hipofrakcionált, sztereotaxiás, robotkaros külső sugárkezelés bevezetése Magyarországon, illetve az akut mellékhatások vizsgálata.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Prospektív, fázis II-es vizsgálatunkat 2018 februárjában indítottuk az Országos Onkológiai Intézetben, az intézeti etikai bizottság jóváhagyásával. Szövettanilag igazolt, korábban kismedencei besugárzásban nem részesített, nyirokcsomó-, illetve távoli áttétektől mentes, klinikailag szervre lokalizált prosztatatarákos betegeket soroltunk be. A prosztatamirigy térfogata és a kezelés előtti vizeleti panaszok nem képezték ellenjavallatát a tervezett kezelésnek. A képvezérelt sugárkezeléshez („image guided radiotherapy”, IGRT) minden beteg prosztatájába aranymarkereket ültettünk be. A módszer részletes leírását korábbi tanulmányainkban ismertettük (19, 20). Röviden összefoglalva, a páciensek a beavatkozás előtt fél órával 100 mg tramadol és 5 mg metoklopramidot kaptak intramuszkulárisan. Ezt követően kóma helyzetben a steril gáttájékot lidokainnal érzéstelenítettük. A rektumba UH-detektort helyeztünk, majd rektális UH-vezérléssel a brahiterápiában használt tűkkel transzperineálisan 4 db aranymarkert ültettünk a prosztatába. Ugyanabban a síkban két markert a prosztata bázisához közel, kettőt az apexben helyeztünk be. A besugárzástervezéshez 1,25 mm-es szeletvastagságú topometriás CT-t (TOP CT) készítettünk, 14–20 nappal a markerbeültetés után. TOP CT elvégzése előtt a rektum lehetőség szerint üres volt, a hólyag közepesen telt. A beteget háton fektettük, térd-láb rögzítőt alkalmaztunk, a beteg karjai szorosan a teste mellett voltak.

Vizsgálatunkban a betegeket a D’Amico-féle beosztás szerint 2 kockázati csoportban kezeltük (21). Kis kockázatú betegeknél (T1-2aN0 M0, PSA \leq 10 ng/ml és Gleason-score \leq 6) a klinikai céltérfogat („clinical target volume”, CTV_{pros}) a prosztatamirigy volt. Közepes kockázat (T1-2cN0M0, PSA \leq 20 ng/ml és Gleason-score \leq 7) esetében 2 klinikai céltérfogatot használtunk (CTV_{pros} és CTV_{pvs}). Az utóbbit a CTV_{pros}-ból, a vesicula seminalisok kaudális 1 cm-es részéből és a CTV_{pros} körül felvett 5 mm-es biztonsági zónából (kivéve a rektum felé és a hólyagnyak felé, itt 0 mm sáv a prosztata és a CTV_{pvs} között) alakítottuk ki. A tervezési céltérfogatot („planning target volume”, PTV_{pros}, PTV_{pvs}) a CTV-kből 3 mm-es kiterjesztésekkel képeztük. Kis kockázatú betegeknél 8 Gy-es frakciódózist alkalmaztunk a PTV_{pros} területére, közepes kockázat esetén 8 Gy-es frakciódózist a PTV_{pros}-ra és 6,5 Gy-es frakciódózist a PTV_{pvs}-ra, szimultán integrált „boost” technikával (SIB). Összesen 5 frakciót adtunk (összdózis a prosztatára 40 Gy), minden második napon. A biológiailag effektív dózis (BED) és az EQD2 a PTV_{pros}-ra 253 Gy és 108,6 Gy, a PTV_{pvs}-re 173 Gy és 74 Gy volt, azonos sorrendben.

A védendő szervekre alkalmazott dózismegszorítások a következők voltak: rektum: $V_{50\%} < 50\%$, $V_{80\%} < 20\%$, $V_{100\%} < 10\%$, $D_{0,04\text{ccm}} < 38$ Gy, $D_{20\text{ccm}} < 25$ Gy. Hólyag: $V_{50\%} < 40\%$, $V_{100\%} < 10\%$, $D_{0,04\text{ccm}} < 44$ Gy, $D_{15\text{ccm}} < 18,3$ Gy. Szigmabél: $D_{0,04\text{ccm}} < 44$ Gy, $D_{1\text{ccm}} < 30$ Gy. Bélzsák: $D_{0,04\text{ccm}} < 35$ Gy, $D_{1\text{ccm}} < 30$ Gy, $D_{5\text{ccm}} < 19,5$ Gy. Csípőizület: $V_{40\%} < 5\%$, $D_{10\text{ccm}} < 30$ Gy. Here: $D_{20\%} < 2$ Gy. Péniszgyök: $V_{29,5\text{Gy}} < 50\%$, $D_{0,04\text{ccm}} < 50$ Gy, $D_{3\text{ccm}} < 30$ Gy (22). A besugárzási



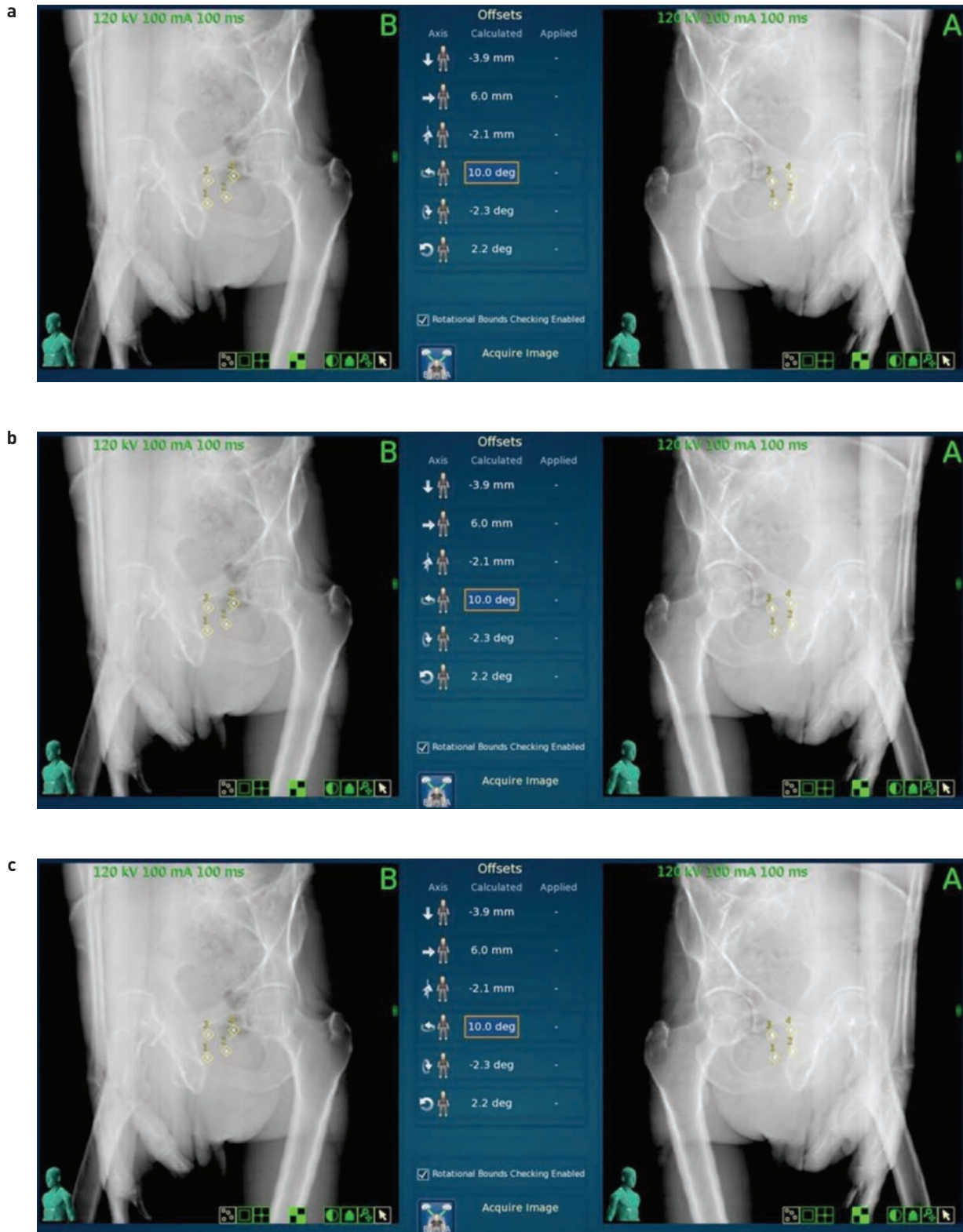
1. ÁBRA. Dóziseloszlások három síkban, illetve a sugárnyalábok elrendezésének virtuális képe (jobb felső kép) egy közepes kockázatú beteg szimultán integrált „boost”-os besugárzási tervében

terveket Accuray Precision 1.1 tervezőrendszerrel készítettük (1. ábra). A dózist a 80–85%-os izodózisgörbére írtuk elő. A céltérfogatokra (PTV_{pros} , PTV_{pvs}) vonatkozó dózisellátás követelménye $V_{100\%} > 95\%$ volt. A besugárzás non-koPLANÁris mezőkből, sokleveles (multileaf) kollimátor használatával történt, CyberKnife M6 (Accuray, Sunnyvale, CA) besugárzógéppel (2. ábra).

A TOP CT alapján 45 és 315 fokok irányokból digitálisan rekonstruált röntgenképeket (DRR) hoztunk létre, melyek referenciaképekként szolgáltak a betegek beállítása során. Közvetlenül a besugárzás megkezdése előtt ugyanilyen irányokból kilovoltos röntgenfelvételeket készítettünk, melyeken láthatóak az aranymarkerek. Ezt követően páronként szoftveresen illesztettük a képeket, és a markerek helyzete alapján a tér három irányában (laterális, longitudinális, vertikális) és a rotációt (roll, pitch, rotation) is figyelembe véve meghatároztuk a beállítás pontatlanságát (3. ábra). Ha a beállítás pontatlansága 10 mm-nél vagy 3° -nál nagyobb volt, akkor a kezelőasztal automatikus mozgásával javítottuk az eltérést. Ennél kisebb beállítási pontatlanság esetén a javítást a robotkar végezte a kezelés közben folyamatosan. Ezt az ellenőrzést a kezelések alatt 20–45 másodpercen-



2. ÁBRA. CyberKnife M6 gyorsító



3. ÁBRA. Képezérlés folyamata: a) tervezési CT-ből digitálisan rekonstruált röntgenkép aranymarkerekkel, b) kezelés előtti ortogonális röntgenfelvétel, korrekció nélkül (kék, középső négyzet), c) markerek összeillesztése és beállítási hibák korrekció utáni képe középen a korrekciós értékekkel

ként ismételtük, az intrafrakcionális prosztataelmozdulások függvényében.

Sugárkezelés alatt a betegek kontrollvizsgálata a második és az utolsó frakció után történt, ezt követően 3 havonta. A korai radiogén genitourinális (GU) és gasztrointesztinális (GI) mellékhatásokat a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) beosztása szerint osztályoztuk [22].

EREDMÉNYEK

2018. február és 2018. július között 36, szervre lokalizált prosztatarákos beteget kezeltünk SBRT-vel. Az átlagéletkor 71 év (tartomány: 58–78 év) volt. A beválogatott betegek tulajdonságait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Minden betegnél az IGRT-hez 4 db aranymarkert ültettünk be a prosztatába. Peri- és posztoperatív szövődeményt nem észleltünk. Az SBRT kezeléshez kialakított dózis-térfogati megszorításokat a hólyag $D_{15\text{ccm}}$ kivételével minden esetben teljesítettük, a céltérfogatok fontosabb dózisselátottsági paramétereit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A sugárkezelés időtartama 1 hét és 3 nap volt (heti 3 frakció). Egy frakció leadása

30–60 percet vett igénybe, az intrafrakcionális prosztataelmozdulásokból adódó röntgenfelvételek gyakoriságától és a terv bonyolultságától függően. Ellenőrző képalkotás során minden páciensnél a beültetett aranymarkerek jól láthatóak voltak, megfelelő távolságban egymástól. Mar-kerelvándorlást nem észleltünk.

35 beteg a tervezett dózissal fejezte be a sugárkezelést, radiogén mellékhatások miatt terápiás szünetet nem kellett tartani. Egy betegnél (2,7%) fokozott akut GU mellékhatások miatt állandó húgycsőkatétert helyeztünk be. Az adatok feldolgozásáig 16 betegnél történt meg a 3 hónapos kontroll. A kezelés alatt az akut radiogén mellékhatások gyakorisága sorrendben a következő volt: GU grade 0: 5/36 (13,9%), grade I: 11/36 (30,6%), grade II: 19/36 (52,8%), grade III: 1/36 (2,7%). GI grade 0: 20/36 (55,5%), grade I: 11/36 (30,6%), grade II: 5/36 (13,9%), grade III: 0/36 (0%). A kezelés utáni 3 hónapos kontrollon GU grade 0: 11/16 (68,8%), grade I: 1/16 (6,2%), grade II: 4/16 (25%), grade III: 0/16 (0%), GI grade 0: 15/16 (93,8%), grade I: 0/16 (0%), grade II: 1/16 (6,2%), grade III: 0/16 (0%). Grade IV-V mellékhatásokat nem észleltünk. A 3 hónapos kontrollnál mind a 16 betegnél >60%-os PSA-csökkenést jegeztünk fel.

1. TÁBLÁZAT. Betegek tulajdonságai

Betegek tulajdonságai	Betegek száma, N=36
Kor (év)	
Medián	71
Tartomány	58–78
TURP kezelés előtt	4 (11,1%)
T stádium	
T1a	1 (2,7%)
T1c	5 (13,9%)
T2a	11 (30,5%)
T2b	9 (25%)
T2c	10 (27,9%)
Gleason-score	
≤6	16 (44,4%)
7	20 (55,6%)
Kezelés előtti medián PSA (tartomány)	
<10	12 (33,3%)
10–20	14 (66,7%)
Kockázati csoportok	
Kis	9 (25%)
Közepes	27 (75%)
Hormonterápia	
Nem	21 (58,3%)
Igen	15 (41,7%)

TURP: transzuretrális prosztataresekción

MEGBESZÉLÉS

Fázis II-es prospektív vizsgálatunkban kis (n=9) és közepes (n=27) kockázatú prosztatarákos betegeket kezeltünk SBRT technikával. Ezt a technikát Magyarországon először alkalmaztuk prosztatatumoros betegeknél. A kezelt 36 beteg közül 1-nél (2,7%) vizeletelakadás (GU grade III) miatt a kezelést 2 frakció után félbeszakítottuk. Gyógyszeres kezelést igénylő (grade II) GU és GI akut mellékhatás 52,8%-ban és 13,9%-ban fordult elő. Három hónappal a kezelést követően az előbb felsorolt mellékhatások már csak 25%-ban és 6,2%-ban voltak jelen. A teleterápiás extrém hipofrakcionálás alkalmazása során, az anatómiai viszonyokból és a sugárérzékenységből adódóan, a legkritikusabb védendő szerv a rektum. Vizsgálatunkban GI grade III akut mellékhatást nem tapasztaltunk, 3 hónappal a besugárzás után a betegek 93,8%-ának nem volt gasztrointesztinális panasz (GI grade 0). Az általunk felállított, a nemzetközi ajánlásokra támaszkodó (23) dózismegszorításokat a besugárzási tervek elkészítése során a hólyag $D_{15\text{ccm}}$ kivételével be tudtuk tartani. Az eredményeink hasonlóak az irodalomban szereplő, hasonló dózist és frakciószámot alkalmazó tanulmányok eredményeihez.

A legnagyobb betegszámú tanulmányt (n=303) prosztatarákos betegek SBRT kezelésével Katz és mtsai közölték [24]. Öt frakcióban összesen 35–36,25 Gy dózist alkalmaztak, 7–7,25 Gy frakciódózissal. Akut grade III GI vagy GU mellékhatásokat nem tapasztaltak, a medián 5 éves követési idő alatt a késői grade III GU mellékhatás gyakorisága 2% volt, késői grade III GI mellékhatást nem detektáltak. Vizsgálatunkban az 5 éves biokémiai kontroll 95%-os volt.

2. TÁBLÁZAT. Céltérfogatok dózisparamétere

Paraméterek átlag (tartomány)	Céltérfogatok			
	CTV _{pros}	PTV _{pros}	CTV _{pvs}	PTV _{pvs}
Térfogat (cm ³)	58 [24–111]	79 [35–146]	88 [35–174]	118 [50–224]
Dózislefedtség (%)	99,1 [96,6–100]	96 [88,8–99,5]	99,99 [99,8–100]	99,3 [97,6–100]
Átlagdózis (Gy)	44,3 [42,7–46,5]	43,8 [42,4–45,5]	43,3 [41,8–45,2]	41,9 [40,6–43,3]
Maximális dózis (Gy)	48,3 [45,3–51]	48,3 [45,3–51]	47,3 [45,2–50,5]	47,3 [45,2–50,5]

Loblaw és mtsai [25] 84 kis kockázatú prosztatatarákos beteget kezeltek SBRT-vel. Tanulmányukban 5 frakciót alkalmaztak, 35 Gy összdózissal. A medián követési idő 55 hónap volt. Grade II, grade III és grade IV akut GU mellékhatás 17%, 1% és 0%-ban fordult elő, azonos sorrendben. Grade II GI mellékhatást 10%-ban tapasztaltak, grade III, IV mellékhatás nem fordult elő.

Egy másik amerikai tanulmányban 70 betegnél 35–37 Gy dózist alkalmaztak, 5 frakcióban. Grade I, II, III, IV akut GI és GU mellékhatást sorrendben 17%, 9%, 3%, 0%-ban és 44%, 19%, 4%, 0%-ban tapasztaltak [26].

King és mtsai [27] fázis II-es vizsgálatok anyagait dolgozták fel az USA 8 különböző sugárterápiás centrumából, ahol 1100 kis, közepes és nagy kockázatú, szervre lokalizált prosztatatarákos betegnél alkalmaztak 35–40 Gy dózist, 5 frakcióban. 36 hónapos medián követés után a teljes betegpopuláció 5 éves, biokémiai relapszustól mentes túlélése 93% volt. Kockázati csoportokra bontva a biokémiai kontroll a kis, közepes és nagy kockázatú betegeknek sorrendben 95%, 84% és 81% volt ($p=0,001$). Ugyanez a munkacsoport a saját intézetükben kezelt 67 betegéről 32,4 hónap medián követési idő után közölte az akut és késői mellékhatásokat [28]. Grade III-as vagy súlyosabb akut vagy késői GI mellékhatást nem észleltek. Grade III-as vagy súlyosabb késői GU mellékhatás 3,5%-ban fordult elő. Grade II-es késői GI mellékhatás 2%-ban, grade II-es késői GU mellékhatás 5%-ban fordult elő.

A szakirodalmi adatok alapján a 33,5–40 Gy összdózis és 6,7–8 Gy frakciódózis alkalmazása kiváló eredményekkel jár a daganatkontroll és radiogén mellékhatások tekintetében. Kim és mtsai [29] dóziseszkálációs tanulmányukban több mellékhatást tapasztaltak >45 Gy összdózis és >9 Gy frakciódózis alkalmazásával. A kis és közepes kockázatú betegeket 45 Gy/5 frakció/9 Gy frakciódózissal, 47,5 Gy/5 frakció/9,5 Gy frakciódózissal és 50 Gy/5 frakció/10 Gy frakciódózissal kezelték. Kétéves medián követési idő után a 10 Gy-es frakció csoportjában a ≥grade III-as GI mellékhatás 6,6%-ban fordult elő.

A 3. táblázatban az SBRT-vel végzett jelentősebb, 5 éves vagy annál hosszabb követési idővel rendelkező, 40-nél több beteget bevonó vizsgálatok eredményeit foglaltuk össze. Egyelőre csak fázis II-es, prospektív, nem randomizált, illetve retrospektív adatok állnak a rendelkezésünkre. Az alkalmazott nagy BED-nek és nagy besugárzási pontosságnak köszönhetően, korai stádiumú, szervre lokalizált prosztatatarák esetében kiváló 5 éves biokémiai daganatkontroll (95–100%) érhető el, nagyon kevés akut (≥grade III GU és GI: 0–2% és 0–2%) és késői (≥grade III GU és GI: 0–5,4% és 0–6,8%) radiogén mellékhatás mellett. A felsorolt retrospektív és prospektív, nem randomizált vizsgálatokból származó szakirodalmi adatok alapján az SBRT-vel adott EH eredményessége az MH-éval összemérhető. A két kezelési modalitás közül valamennyi akut és krónikus GI és GU mellékhatás tekintetében az EH előnyösebbnek tűnik.

3. TÁBLÁZAT. Hosszabb követési idejű, illetve nagyobb betegszámú vizsgálatok SBRT-vel

Szerző (ref.)	Betegek száma	Frakcionálás (Gy/frakció-szám)	Medián követési idő (hónap)	5 éves bNED (%)	Akut GU mellékhatás ≥Gr. III (%)	Akut GI mellékhatás ≥Gr. III (%)	Késői GU mellékhatás ≥Gr. III (%)	Késői GI mellékhatás ≥Gr. III (%)
Pham [30]	40	34/5	60	93	2	0	3	0
Katz [24]	303	35/5 36,25/5	72	95	0	0	2	0
Kupelian [31]	135	35/5 40/5	60	97	NA	NA	NA	NA
Mantz [32]	102	40/5	60	100	2	0	NA	0
Hannan [33]	91	45/5 50/5	54	99	0	2	5,4	6,8
Musunuru [34]	84	45/5	74	97	1	0	0	1
Zimmerman [35]	80	45/9	83	96	NA	NA	4	13

bNED: biokémiai tünetmentesség, GU: genitourinális, GI: gasztrointesztinális, NA: nincs adat

A két módszert azonban eddig prospektív, randomizált klinikai vizsgálatban még nem hasonlították össze. Két fázis III-as, randomizált vizsgálat van folyamatban, amelyekben a konvencionális frakcionálást (KF) hasonlítják össze EH-val. A kétkaros svéd HYPO vizsgálatban (ISRCTN45905321) 592 beteget randomizáltak. Egyik karon KF-et végeztek, a másik karon EH-ban részesítették a betegeket (7×6,1 Gy, másnaponta, összesen 42,7 Gy). A másik, PACE B nevű fázis III-as, randomizált vizsgálatnál (NCT01584258) a betegek beválogatása még folyamatban van. Kezdetben a KF-et hasonlították össze az EH-val (5×7,25 Gy, egymás utáni napokon, összesen 36,25 Gy). Az újabb evidenciák alapján a KF-et alkalmazó karon protokollmódosítást végeztek és már MH-t is megengednek (20×3,1 Gy, összesen 62 Gy).

Egy frakció leadása 30–60 percet vett igénybe, mely hosszabb egy hagyományos lineáris gyorsítóval leadott frakció időtartamánál (10–15 perc). Fekvésből adódó kényelmetlenségek miatt egyik betegnél sem kellett a kezelést megszakítani. Intézetünkben konvencionális frakcionálás (napi 2 Gy) vagy MH (napi 2,5 Gy) esetében a kezelés 39 vagy 28 munkanapot vesz

igénybe. SBRT során a sugárkezelés kevesebb mint 2 hét alatt adható le, így akár 6 héttel rövidíthető a teljes sugárkezelés ideje. Az SBRT rutinszerű alkalmazásával a várakozási idő és az összes kezelési idő is csökkenthető. A rövidebb kezelési idő kedvezőbb a betegek számára is.

KÖVETKEZTETÉSEK

A klinikailag szervre lokalizált prosztatatarákos betegek SBRT kezelése robotkaros gyorsítóval, minden második munkanapon leadott 8 Gy-es frakciókkal, 40 Gy össz-dózissal biztonságos kezelésnek tűnik, és a mindennapi kezelési gyakorlatba bevezethető. Az akut GI és GU mellékhatások mérsékeltek voltak, grade III GU mellékhatás 2,7%-ban fordult elő. Grade III-IV-es GI mellékhatást nem tapasztaltunk. A teljes kezelési idő a konvencionális frakcionálással végzett külső sugárkezeléshez képest SBRT-vel több mint 6 héttel rövidebb. Nagyobb betegszám, illetve hosszabb követési idő szükséges a késői mellékhatások és a klinikai tumorkontroll le méréséhez, illetve eredményeink validálásához.

IRODALOM

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90, 2011
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320–1328, 2009
- Attard G, Parker C, Eeles R, et al. Prostate cancer. *Lancet* 387:70–82, 2016
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:16–27, 2016
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - update 2013. *Eur Urol* 65:124–137, 2014
- Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol* 13:58, 2013
- Oliai C, Lanciano R, Sprandio B, et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol* 2:63–70, 2013
- Arscott WT, Chen LN, Wilson N, et al. Obstructive voiding symptoms following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 24:163, 2014
- Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1172–1178, 2012
- Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:1074–1084, 2014
- Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:3860–3868, 2013
- Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1061–1069, 2016
- Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:274–283, 2015
- Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:464–474, 2016
- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:2325–2332, 2016
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17:1047–1060, 2016
- Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:1884–1890, 2017
- Baker BR, Basak R, Mohiuddin JJ, et al. Use of stereotactic body radiotherapy for prostate cancer in the United States from through 2012. *Cancer* 122:2234–2241, 2016
- Jorgo K, Ágoston P, Szabó Z, et al. A prosztatába ültetett aranymarkerek alkalmazásának bevezetése prosztatatarákos betegek képvezérelt sugárkezeléséhez. A beültetés okozta mellékhatások ismertetése. *Magy Onkol* 58:182–187, 2014
- Jorgo K, Ágoston P, Major T, et al. Transperineal gold marker implantation for image-guided external beam radiotherapy of prostate cancer. A single institution, prospective study. *Strahlenther Onkol* 193:452–458, 2017
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 21:2163–2172, 2003
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1341–1346, 1995
- https://thisrtplan.weebly.com/uploads/4/5/7/2/45723995/dvh_limit_table.pdf, hozzáférés 2018.09.12.
- Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 8:118, 2013
- Loblav A, Cheung P, D'Alimonte L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiat Oncol* 107:153–158, 2013
- Oliai C, Lanciano R, Sprandio B, et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol* 2:63–70, 2013

27. 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. *Radiother Oncol* 109:217–221, 2013
28. King CR, Brooks JD, Gill H, et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:877–882, 2012
29. Kim DW, Cho LC, Straka C, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:509–517, 2014
30. Pham HT, Song G, Badiozamani K, et al. Five-year outcome of stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP) for patients with low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:S58, 2010
31. Kupelian P, Katz AJ, Freeman D, et al. Long-term efficacy of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *J Clin Oncol* 31(Suppl 9):abstr 9, 2013
32. Mantz C. A phase II trial of stereotactic ablative body radiotherapy for low-risk prostate cancer using a non-robotic linear accelerator and real-time target tracking: report of toxicity, quality of life, and disease control outcomes with 5-year minimum follow-up. *Front Oncol* 4:279, 2014
33. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer – Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* 59:142–151, 2016
34. Musunuru HB, Klotz L, Vesprini D, et al. Comparison of contemporary treatment options for early prostate cancer: a single institution series. *Austin J Radiat Oncol Cancer* 2:1018, 2016
35. Zimmermann M, Taussky D, Menkaris C, et al. Prospective phase II trial of once-weekly hypofractionated radiation therapy for low-risk adenocarcinoma of the prostate: late toxicities and outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28:386–392, 2016