

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE PROSTATE

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Stereotaktično obsevanje pomeni alternativno možnost standardnemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih prostate. Skupna doza je običajno med 33,5–50 Gy v štirih do sedmih frakcijah, doze, večje od 10 Gy na frakcijo, se odsvetuje. Nobena raziskava ni primerjala stereotaktičnega zdravljenja s kombinacijo teleradioterapije z brahiterapijo, zato brahiterapija ostaja terapija izbora pri lokaliziranem raku prostate.

Hipofrakcionirano obsevanje je pri raku prostate še posebej zanimivo zaradi radiobioloških značilnosti raka, ki ima nizko vrednost konstante α/β . To pomeni, da so rakave celice bolj občutljive na obsevanje z visoko dozo na frakcijo ali hipofrakcionacijo. Višja doza na tumor izboljša tumorsko kontrolo, krajši čas zdravljenja pa zmanjša vpliv hipoksije na tumorsko rast, je za bolnika bolj prijazen in prispeva k zmanjšanju stroškov zdravljenja. Raziskave na področju raka prostate, ki so uporabljale različne stopnje hipofrakcionacije, lahko razdelimo v dve skupini: na tiste z zmerno hipofrakcionacijo in tiste z ekstremno hipofrakcionacijo. Ko govorimo o stereotaktičnem obsevanju raka prostate imamo v mislih ekstremno hipofrakcionacijo, ki pomeni, da bolnik celotno dozo obsevanja prejme v eni do 5-ih frakcijah. Izraz ultra-hipofrakcionacija, ki se prav tako uporablja pomeni, da doza na frakcijo presega 5 Gy, običajno doza na frakcijo znaša 6–10 Gy.

PREGLED POMEMBNEJŠIH RAZISKAV

Raziskave o stereotaktičnem obsevanju pri raku prostate segajo v leto 2000. Objavljeni rezultati posameznih raziskav s kratkim časom opazovanja tri do pet let so pokazali ugoden vpliv na petletno preživetje brez biokemične ponovitve bolezni: 95 % za nizko in 84 % za srednje rizičen rak prostate. Na podlagi teh raziskav je NCCN leta 2014 v svoja priporočila umestila stereotaktično obsevanje kot alternativno možnost zdravljenju s standardnim obsevanjem (74–78 Gy v 37–39 frakcijah) v za to usposobljenih centrih. Do danes je bilo objavljenih več kot 120 raziskav na temo stereotaktičnega obsevanja pri raku prostate. Metaanalize z več kot 6.000 vključenih bolnikov so pokazale odlično 95,3-odstotno petletno preživetje brez biokemične ponovitve bolezni (interval zaupanja 91,3–97,5). Večina raziskav je vključevala bolnike z nizko do srednje rizičnim rakom, le manjšina je vključevala tudi bolnike z visoko rizičnim rakom prostate. Visoko rizičen rak prostate je s stališča radiobiologije prav tako primeren za zdravljenje s hipofrakcionacijo, problematični pa so napredovali stadiji T3b z zajetostjo semenskih mešičkov in medeničnih bezgavk zaradi velikosti obsevalnega polja in s tem povezane doze na kritične organe. Kishan s sodelavci je objavil raziskavo 73 bolnikov z visoko rizičnim rakom prostate stadija T3-4, ki so poleg stereotaktičnega obsevanja prostate do skupne doze 40 Gy v petih frakcijah, prejeli še obsevanje bezgavčnih lož z dozo 25 Gy v petih frakcijah; 63 % bolnikov je imelo dopolnilno hormonsko terapijo. Po sicer kratkem času spremljanja (mediana 13,8 meseca) niso opažali povečanja gastrointestinalne in genitourinarne toksičnosti G3, toksičnost G1 in G2 pa sta bili primerljivi pri obsevanju z bezgavkami ali brez njih. Večina objav o stereotaktičnem obsevanju raka prostate se nanaša na petletno preživetje, redke so tiste z daljšim opazovanim preživetjem. Vloga dopolnilnega hormonskega zdravljenja pri stereotaktičnem obsevanju ni opredeljena, potrebna bi bila randomizirana raziskava, predvsem za srednje rizične rake.

Organizacije ASTRO, ASCO in AUA so leta 2018 na podlagi 61 raziskav, vsaka od njih je vključevala več kot 51 bolnikov, izoblikovale priporočila za stereotaktično obsevanje pri raku prostate. Stališče omenjenih organizacij je, da je lahko stereotaktično obsevanje alternativa standardnemu zdravljenju s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih prostate z volumnom prostate, manjšim od 100 cm³; priporočena doza je 35–36,25 Gy v petih frakcijah (7–7,25 Gy/frakcijo). V priporočilih ni starostne omejitve za tovrstno zdravljenje. Pri visoko rizičnem raku prostate takšno zdravljenje priporočajo le v okviru kliničnih raziskav, prav tako odsvetujejo dozo, ki je večja od 7,25 Gy na frakcijo.

Prva randomizirana raziskava faze III s področja stereotaktičnega obsevanja pri raku prostate je bila raziskava HYPO-RT-PC, objavljena leta 2019. Vključevala je moške z rakom prostate do 75. leta starosti stadija T1c-T3a (nizko do srednje rizični raki, vključenih pa je bilo tudi 11 % bolnikov z visoko rizičnim rakom) brez dopolnilne hormonske terapije. Obsevani so bili z 42,7 Gy v sedmih frakcijah (6,1 Gy/frakcijo) trikrat tedensko. Razlik v preživetju brez bolezni v primerjavi s standardnim obsevanjem ni bilo, opažali pa so porast akutne genitourinarne in gastrointestinalne toksičnosti brez povečanja pozne toksičnosti stopnje G2 ali več po petih letih spremljanja. Izjema je bila porast genitourinarne toksičnosti po enem letu (6 % proti 3 % v primerjavi s standardnim obsevanjem).

Raziskava PACE je randomizirana multicentrična raziskava, v katero so bili vključeni bolniki z rakom prostate, stari več kot 18 let, z nizko do srednje rizičnim rakom (bolniki z GS = 4 + 3 so bili iz raziskave izključeni), stanjem zmogljivosti po WHO 0–2 brez dopolnilne hormonske terapije. V roki PACE A so primerjali stereotaktično obsevanje prostate (36,25 Gy v 5-ih frakcijah) s prostatektomijo, v roki PACE B pa s standardnim obsevanjem. Vključevanje bolnikov v roki A je bilo slabo, v roki B pa odlično. Rezultati raziskave so pokazali nekaj več akutne gastrointestinalne toksičnosti G2 pri stereotaktičnem obsevanju v primerjavi s standardnim obsevanjem, odstotek akutne toksičnosti G3 pa je bil majhen, 2 % za genitourinarno in manj kot 1 % za gastrointestinalno toksičnost. Na pozne posledice zdravljenja te raziskave bo treba še počakati, saj se je vključevanje bolnikov končalo leta 2018.

Podatkov z daljšim časom spremljanja bolnikov, zdravljenih s stereotaktičnim obsevanjem prostate, je zelo malo. Kishan s sodelavci je objavil sedemletne rezultate 12 raziskav, v katere je bilo vključenih 2.142 bolnikov. Sedemletna incidenca biokemične ponovitve bolezni za nizko rizičen rak prostate je bila 4,5 %, za srednje rizičen rak pa 10,2 %. Incidenca poznih posledic stopnje G3 ali več je bila 2,4 % za genitourinarno in 0,4 % za gastrointestinalno toksičnost.

Na podlagi objavljenih raziskav lahko zaključimo, da je stereotaktično obsevanje lahko alternativno zdravljenje standardnemu zdravljenju raka prostate s teleradioterapijo pri nizko do srednje rizičnih rakih pri bolnikih v stanju zmogljivosti po WHO 0–2. Izvedljivo je tudi zdravljenje visoko rizičnih rakov stadija manj kot T3b brez obsevanja bezgavčnih lož. Vloga dopolnilnega hormonskega zdravljenja ni jasna, smiselna je kombinacija pri visoko rizičnih rakih. Glede na to, da nimamo podatkov o dolgoročnih stranskih učinkih tovrstnega zdravljenja, je potrebna previdnost pri zdravljenju mlajših bolnikov. V večini objavljenih raziskav je bila skupna doza 33,5–50 Gy v štirih do sedmih frakcijah, doze, večje od 10 Gy na frakcijo, se odsvetujejo. Glede na to, da nobena od raziskav stereotaktičnega obsevanja prostate ni primerjala z brahiterapijo ali kombinacijo teleradioterapije z brahiterapijo, je zlati standard lokaliziranega zdravljenja raka prostate še vedno brahiterapija s teleradioterapijo ali brez nje.

LITERATURA

1. Kishan AU, Fuller DB, Steinberg ML, Ramirez V, Ostendorf E, Tsai SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity results of a phase 2 trial definitive intensity-modulated radiation therapy for super-elderly patients with prostate cancer. *IJROBP* 2017; 99: E248.
2. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8: 354–60.
3. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 385–95.
4. Brand DH, Tree AC, Ostler P, Van Der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1531–43.
5. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2019; 2: 1–13.