

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE KOT NADOMESTILO BRAHITERAPEVTSKEGA BOOSTA PRI BOLNIKIHZ RAKOM PROSTATE

Daša Grabec, Aleš Majdič, Janka Čarman, Borut Kragelj

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: dgrabec@onko-i.si

Izvleček

A Aktualna dozimetrična raziskava potrjuje, da bi del bolnikov s karcinomi prostate lahko bil obravnavan s kombinacijo volumetrično modulirane ločne terapije (VMAT) prostate (in medeničnih bezgavk) ter zaporednega stereotaktičnega obsevanja (SBRT) prostate. Cilj raziskave je bil razvoj metode za načrtovanje tovrstnega obsevanja.

Ključne besede: radioterapija, karcinom prostate, SBRT, brahiterapija

Uvod

Priporočen način obsevanja bolnikov z nemetastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate srednje rizične skupine z neugodnimi dejavniki in visoko rizične skupine je bodisi zunanje obsevanje (TRT) z ekvivalentnimi dozami med 76 in 80 Gy ali kombinacija zunanjega (TRT) in notranjega (BRT) obsevanja, ki je lahko izpeljano kot obsevanje z visoko (HDR) ali nizko hitrostjo doze (LDR) (1).

Jasno je, da višja doza pomeni boljšo kontrolo, tudi pri dozah nad 80 Gy. Obsevanje katerega doze ali dozni ekvivalenti presegajo sedaj priporočljive doze zunanjega obsevanja nudi boljšo lokalno kot tudi sistemsko kontrolo bolezni (2,3) in verjetno izboljša tudi preživetje bolnikov (4,5).

Zapleti takega zdravljenja, tako akutni kot tudi kronični so sprejemljivi, vendar so lahko izrazitejši kot pri konvencionalnem zunanjem obsevanju in lahko znižajo kvaliteto življenja (3).

V preteklosti, ko je bil cilj obsevanja celotna prostata, so bili dozni ekvivalenti 90 Gy in več varno dosegljivi le s kombinacijo zunanjega in notranjega obsevanja. Kombinacijo zunanjega obsevanja in brahiterapije visoke hitrosti doze (HDRB) odlikuje več kot 95 % lokalna kontrola, približno 90 % dolgoletna biokemična kontrola pacientov s srednje rizičnimi in približno 80 % biokemična kontrola bolnikov z visoko rizičnimi značilnostmi karcinomov (8-9).

HDRB prostate je zaradi nujnega vstavljanja vodil v prostato invaziven poseg, ki je za bolnike neprijeten in tudi ni pri vseh izvedljiv, bodisi zaradi anatomskih ali funkcionalnih značilnosti, lahko pa tudi zaradi tveganj povezanih z anestezijo. Naša želja je, da bi z zunanjim obsevanjem, ki z dozo in frakcionacijo posnema BRT, omogočili učinkovito zdravljenje karcinoma prostate tudi tistim bolnikom, ki niso zdravljeni z

BRT (neizvedljivost posega, zavračanje zaradi invazivnosti, ter pri posameznikih, pri katerih sočasno dodatno obsevanje tumorskih žarišč ni sprejemljivo zaradi obsevanja medeničnih bezgavk).

Pri oblikovanju obsevalnega protokola je bilo v ospredju pet izhodišč:

1) Kombinacija TRT in HDRB s $3 \times 6 - 7$ Gy je učinkovita. V seriji 88 bolnikov, ki so bili na OI zdravljeni med 2006 in 2011 s kombinacijo zunanega obsevanja (50.4 Gy/28 frakcij) in HDRB obsevanja ($3 \times 6 - 7$ Gy) je bil lokalni recidiv po 8 letih s sistematsko uporabo PET CT slikanja s holinom ob biokemičnem recidivu ugotovljen pri le 3 bolnikih, biokemična kontrola po 5 letih je bila dosežena pri 96 % bolnikov s srednje oz. 84 % bolnikov z visoko rizičnimi značilnostmi karcinomov.

2) Zunanje obsevanje je lahko podobno učinkovito kot BRT, ob uporabi primerljive doze in frakcionacije (10).

3) Pri praviloma multifokalni rasti karcinoma prostate je za vzpostavitev lokalne kontrole ključna kontrola dominantne tumorske lezije. Hkrati s tem se obdrži običajne doze za obsevanje preostale prostate in zagotovi učinkovitost, ki je vsaj primerljiva obsevanju z običajnimi dozami (2,11).

4) Z dvigom doze nad 80 Gy lahko pridejo v ospredje urinarne težave, ki so posledica poobsevalne poškodbe prostatične sečnice in morda tudi uretralnega sfinktra, kar je nujno upoštevati pri opredelitvi rizičnih organov. Za opredelitev dozno-volumskih omejitev smo upoštevali, da je poškodba odvisna tako od maksimalnih doz kot tudi doze na celotno sečnico (12,13).

5) Z upoštevanjem relativnih dozno volumskih omejitev za sečnik in rektum, ki jih uporabljamo za ekstremno hipofrakcionirano obsevanje se zagotovi varnost obsevanja, in prepreči porast poobsevalnih okvar sečnika in rektuma (14).

Cilj in namen raziskave

Cilj raziskave je bil razvoj metode za načrtovanje stereotaktičnega obsevanja (SBRT) prostate kot dodatka (boost) k volumetrično modulirani ločni terapiji (VMAT) prostate (in medeničnih bezgavk). Doseči moramo predpisano dozo tarčnih volumnov, ne da bi presegli dozne omejitve za rizične organe. S tem smo opredelili izvedljivost načrtovanega obsevanja z namenom priprave kliničnega protokola in dejanske izvedbe obsevanja.

Metoda dela in rezultati

Za potrebe raziskave je bila uporabljena slikovna dokumentacija 10 bolnikov z na prostato omejenimi karcinomi, z volumnom prostate pod 50 cm^3 in z jasno dominantno lezijo na magnetno resonančnem slikanju (MR). Izključeni so bili bolniki, pri katerih je dominantna lezija obraščala sečnico v več kot polovici obsega sečnice ali je bila lokalizirana izključno med sečnico in rektumom. Vsi bolniki so imeli na OI Ljubljana standardno pripravo z računalniško tomografijo (CT) in MR, pri vseh so bila vstavljena 3 markirna zlata zrna, dodatno je bil za potrebe raziskave vstavljen urinski kateter Ch12. Nespremenjena je bila opredelitev rizičnih organov zunanje konture sečnika in rektuma (debelina stene sečnika je standardizirana na 3 mm). Dodatno je bila kot rizični organ vrisana sečnica, ki je bila opredeljena z obrisom urinskega katetra od baze prostate do

notranjega uretralnega sfinktra, in PRV (načrtovalni volumen kritičnega organa) sečnice z varnostnim robom 1 – 2 mm oz. 3 mm kranialno ter z vključitvijo notranjega uretralnega sfinktra. Z namenom optimizacije izračuna doz, so bile pri prvih treh pacientih uporabljene različne opredelitve volumnov PTV (planirni tarčni volumen) s končno verzijo, ki je bila nato uporabljena pri vseh začetnih in tudi nadaljnjih sedmih bolnikih. V končni verziji smo predpisali dozo na tri volumne:

- GTVp (tumorski volumen prostate), ki obriše dominantno lezijo kot je prikazana s T2 sekvencami MR iz katerega je izključen PRV sečnice,
- CTVp (klinični tarčni volumen prostate), ki predstavlja zunanjo konturo prostate
- PTVp (planirni tarčni volumen prostate), ki predstavlja prostato z varnostnim robom 5 mm oz. 3 mm dorzalno.

Pri izbranih 10 bolnikih je bila mediana velikosti CTVp $43,3 \text{ cm}^3$ ($15,4 \text{ cm}^3 - 59,0 \text{ cm}^3$). Mediana velikosti dominantne lezije je bila $3,8 \text{ cm}^3$ ($2,0 \text{ cm}^3 - 26,5 \text{ cm}^3$), pri čemer je dominantna lezija predstavljala 10,5 % prostate - mediana, (razpon: 5,5 % – 58,2 %).

Obsevalne načrte za SBRT boost smo pripravili v treh frakcijah kot VMAT obsevalne načrte dveh polnih lokov, 6 MV FFF žarkov.

Iskali smo splošni dozni predpis, kjer bi ob še sprejemljivi toksičnosti na rizične organe, dodali kar se da visoko dozo na prostato in dominantno lezijo. Izdelamo lahko SBRT boost obsevalne načrte (plane) z visokodoznim območjem na dominantno intraprostatico lezijo ob sprejemljivi dozi na sečnico, a moramo zaradi omejitve doze na sečnico omejiti tudi dozo boosta. Ostali rizični organi ne predstavljajo težav. Dozo smo pri SBRT boostu omejili z $D1\% < 18,9 \text{ Gy}$ na PRV sečnice. Izkaže se, da na celotno prostato lahko dodamo še 15 – 16 Gy, na dominantno intraprostatico lezijo pa 18 – 20 Gy.

Oblikovan splošni dozni predpis SBRT boosta je predstavljen v Tabeli 1. Z najvišjo, a navzgor omejeno dozo, obsevamo dominantno lezijo: GTVp: $3 \times 6,5 \text{ Gy}$; $D98\% > 18 \text{ Gy}$; $D1\% < 20 \text{ Gy}$. Doza na celotno prostato CTVp je: $3 \times 6 \text{ Gy}$; $D98\% > 16 \text{ Gy}$; $V_{100} > 70 \%$, na robu prostate pa doza lahko pade do pokritosti PTVp $D98\% > 14 \text{ Gy}$.

Pri začetnih načrtih smo poleg dominantne lezije opredeljevali tudi področje v katerem doza pade od predpisane doze na dominantno lezijo do doze predpisane na celo prostato. Ta predpis postane pri izvedbi načrtov trivialno izpolnjen in ga zato ni potrebno posebej opredeljevati.



Tabela 1: Dozno volumski predpisi in omejitve za SBRT boost obsevalne načrte (plane) in dosežene vrednosti za 10 SBRT boost načrtov. Omejitve v rdečem so nujne, zelene pa dosegamo opcijsko. GTVp: tumorski volumen prostate, CTVp: klinični tarčni volumen prostate, PTVp: planirni tarčni volumen prostate, PRV: načrtovalni volumen kritičnega organa, D%: doza, ki jo prejme nevedeni odstotek volumna, VGy: volumen, ki prejme navedeno dozo, Dmean: srednja doza, Dmax: maksimalna doza.

TARČNI VOLUMNI IN RIZIČNI ORGANI	DOZNO VOLUMSKE OMEJITVE	REZULTAT SBRT (povprečje +- stdev)	DELEŽ PLANOV Z DOSEŽENIM CILJEM
GTVp	D98% > 18 Gy	18,9 ± 0,2 Gy	10/10
	D1% < 20 Gy	19,9 ± 0,1 Gy	10/10
CTVp	D98% > 16 Gy	17,3 ± 0,4 Gy	10/10
	V 18 Gy > 70 %	82,9 ± 8,1 Gy	10/10
PTVp	D98% > 14 Gy	14,5 ± 0,4 Gy	10/10
rektum	V 15 Gy < 1 ml	0,7 ± 0,2 ml	10/10
	V 13,5 Gy < 15 %	3,5 ± 1,0 %	10/10
	V 12,9 Gy < 5 %	4,5 ± 1,3 %	9/10
	V 11,85 Gy < 14 %	6,7 ± 1,9 %	10/10
	V 11,25 Gy < 35 %	8,3 ± 2,3 %	10/10
	V 9,9 Gy < 45 %; < 22 %	13,3 ± 3,5 %	10/10
	V 7,95 Gy < 35 %	28,0 ± 9,4 %	10/10
sečni mehur	D1% < 18,75	14,7 ± 2,3 Gy	10/10
stena mehurja	V 18 Gy < 2 ml	0,04 ± 0,1 ml	10/10
	V 15,9 Gy < 2 ml	1,0 ± 0,6 ml	10/10
	V 5,94 Gy < 15 ml	8,1 ± 2,2 ml	10/10
anus	V 10,8 Gy < 16 %	3,7 ± 4,3 %	10/10
	Dmean < 7,95 Gy	2,8 ± 1,2 Gy	10/10
sečnica PRV	D1% < 18,9 Gy	18,4 ± 0,1 Gy	10/10
	V 18 Gy < 65 %; < 46 %	25,8 ± 8,7 %	10/10
	V 15,9 Gy < 60 %	58,3 ± 1,7 %	10/10
bulbus	Dmax < 13,8 Gy	3,7 ± 4,1 Gy	10/10
kolki	Dmax < 10,8 Gy	5,9 ± 0,8 Gy	10/10

CTVp: klinični tarčni volumen prostate, PTVp: planirni tarčni volumen prostate, PRV: načrtovalni volumen kritičnega organa, D%: doza, ki jo prejme nevedeni odstotek volumna, VGy: volumen, ki prejme navedeno dozo, Dmean: srednja doza, Dmax: maksimalna doza

Na podlagi doznega predpisa smo izdelali obsevalne načrte za 10 bolnikov raziskave. Pri teh načrtih smo zadostili vsem zastavljenim ciljem: tako pokritosti kot omejitvam na rizične organe, z izjemo ene nujne omejitve pri enem pacientu. V Tabeli 1 so predstavljeni rezultati doseganja zastavljenih ciljev, v Tabeli 2 pa so predstavljene dosežene doze na tarčne volumne.

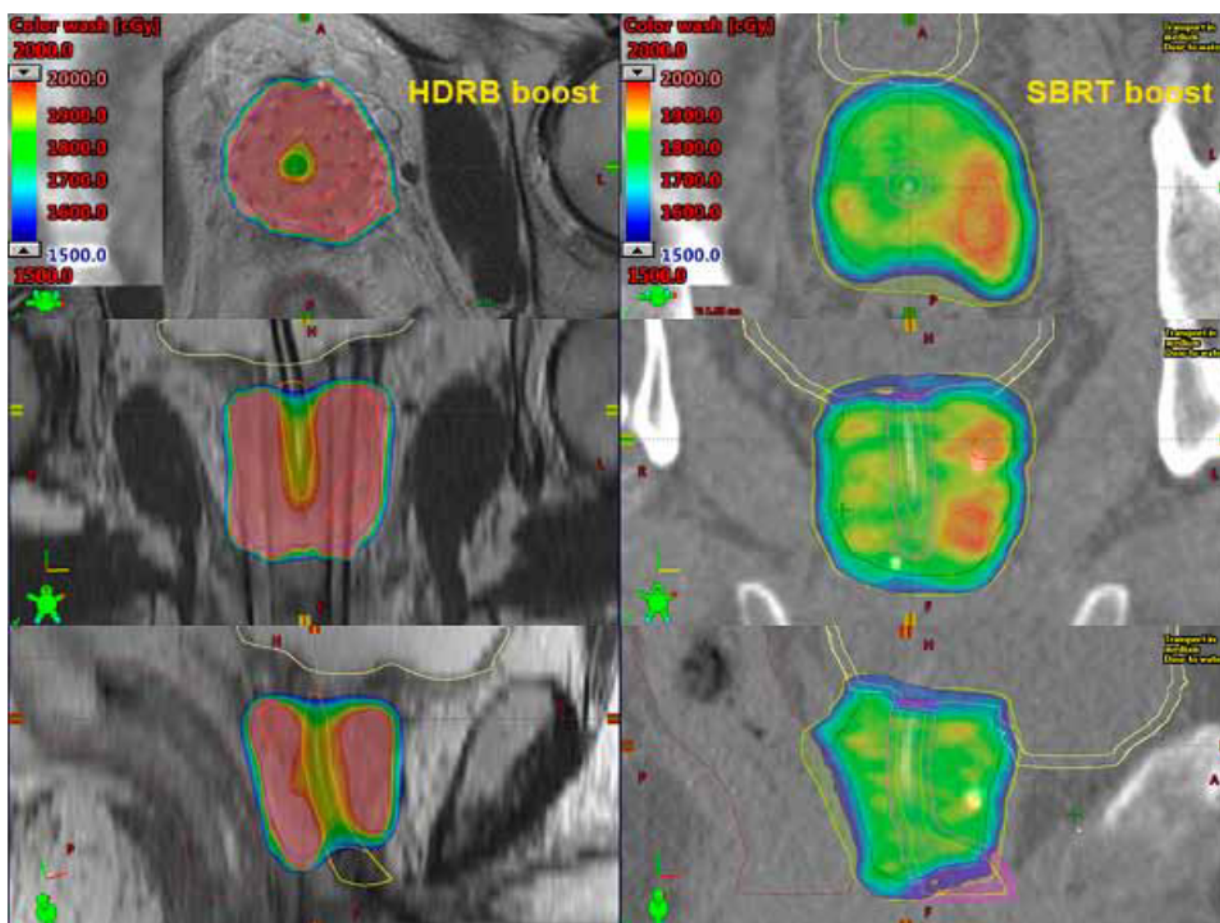
Vsi bolniki za katere smo izdelali SBRT boost obsevalne načrte so predhodno že prejeli visoko dozno hitrostni BRT (HDRB) boost. Primerjali smo dosežene HDRB boost in predvidene SBRT boost dozne porazdelitve, kot je prikazana na Sliki 1. Pri BRT je mesto sečnice stalno, pri SBRT pa moramo sečnico določiti z varnostnim robom, četudi

je prostata markirana in njen položaj med obsevanjem spremljan z metodo sledenja markerjev.

Tabela 2: Dosežene doze na tarčne volumne za 10 SBRT boost obsevalnih načrtov.

TARČNI VOLUMNI	PARAMETER	REZULTAT SBRT (mediana; min-max) [GY]
GTVp	D98%	18,9; 18,6 — 19,2
	D50 %	19,5; 19,4 — 19,6
	D2%	19,8; 19,6 — 20,0
CTVp	D98%	17,5; 16,6 — 17,8
	D50%	18,4; 18,2 — 19,2
	D2%	19,6; 19,5 — 19,7
PTVp	D98%	14,4; 14,1 — 14,9
	D50%	17,8; 17,3 — 18,6
	D2%	19,5; 19,4 — 19,6

GTVp: tumorski volumen prostate, CTVp: klinični tarčni volumen prostate, PTVp: planirni tarčni volumen prostate, D %: doza, ki jo prejme nevedeni odstotek volumna



Slika 1: Primerjava dozne porazdelitve pri izvedenem HDRB boostu in izračunanem SBRT boostu

Maksimalna povprečna doza na sečnico pri tako doseženih obsevalnih načrtih (D1%) je $18,4 \pm 0,1$ Gy pri SBRT boostu in $19,4 \pm 0,1$ Gy pri HDRB boostu.

Povprečno je 18 Gy prejelo $25,8 \pm 8,7$ % sečnice pri SBRT boostu ter $43,9 \pm 13,2$ % sečnice pri HDRB boostu. Dozo 15,9 Gy je povprečno prejelo $58,3 \pm 1,7$ % sečnice pri SBRT boostu ter $62,4 \pm 15,3$ % sečnice pri HDRB boostu.

Zaključek

Različne izvedbe radikalnega obsevanja karcinoma prostate omogočajo individualni pristop k bolniku z rakom prostate. Raziskava kaže, da je SBRT boost lahko alternativa HDRB boostu, s potencialno prednostjo pri obravnavi manjših anteriorno ležečih dominantnih lezij, ki so težje dosegljive z vodili in boljšega prikaza dominantnih lezij v področju apeksa prostate.

Literatura

1. EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb. Uroweb - European Association of Urology. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
2. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol: Official J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(7):787–796.
3. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(2): 275–85.
4. Andruska N, Agabalogun T, Fischer-Valuck BW, et al. Assessing the impact of brachytherapy boost and androgen deprivation therapy on survival outcomes for patients with unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2022;21(5):617–25.
5. Andruska N, Agabalogun T, Fischer-Valuck BW, et al. Assessing the impact of brachytherapy boost and androgen deprivation therapy on survival outcomes for patients with unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Brachytherapy.* 2022;21(5):617–25.
6. Mendez LC, Morton GC. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):357–370.
7. Yaxley JW, Lah K, Yaxley JP, et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years. *BJU Int.* 2016;120(1):56–60.
8. Rodríguez Villalba S, Monasor Denia P, Pérez-Calatayud MJ, et al. Low-/high-dose-rate brachytherapy boost in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results from a single institution team experience. *J Contemp Brachytherapy.* 2021;13(2):135–144.

9. Morton G, Loblaw A, Cheung P, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol.* 2011;100(3):463–467.
10. Chen WC, Li Y, Lazar A, et al. Stereotactic body radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy boost in combination with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer: a single-institution propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(2):429–437.
11. Tree AC, Satchwell L, Alexander E, et al. Standard and hypofractionated dose escalation to intraprostatic tumor nodules in localized prostate cancer: 5-year efficacy and toxicity in the DELINEATE trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(2):305–316.
12. Panettieri V, Rancati T, Onjukka E, et al. External Validation of a predictive model of urethral strictures for prostate patients treated with HDR brachytherapy boost. *Front Oncol.* 2020 11;10.
13. Groen VH, van Schie M, Zuithoff NPA, et al. Urethral and bladder dose–effect relations for late genitourinary toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2022;167:127–32.
14. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, 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(10196):385–395.

