

SBRT ali brahiradioterapija prostate?

asist. mag. Miha Oražem, dr. med

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

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Stereotaktično obsevanje (SBRT) prostate v zadnjih letih postopoma postaja standardni način zdravljenja lokaliziranega raka prostate, vendar se ob odličnih rezultatih zdravljenja z zmerno hipofrakcioniranimi režimi in brahiradioterapijo (BRT) postavlja vprašanje optimalne umestitve SBRT, še zlasti v centrih, ki BRT tradicionalno izvajajo. V prispevku primerjamo prednosti in omejitve obeh modalitet ter poskušamo nakazati, pri katerih bolnikih bi se danes odločili bodisi za eno bodisi za drugo možnost.

Uvod

Radioterapija v zdravljenju raka prostate igra osrednjo vlogo, saj se uporablja pri omejeni, regionalno napredovali in čedalje bolj tudi pri razsejani obliki bolezni. Lokalizirani rak prostate je številčno gledano najpogostejša indikacija radikalnega obsevanja in se je tradicionalno zdravil s podaljšanimi 7- do 9-tedenskimi režimi normofrakcionirane teleradioterapije. V zadnjih 20 letih pa so se ti režimi, kakor tudi pri številnih drugih tumorjih, izrazito skrajšali zaradi naglega tehnološkega razvoja področja ter novih radiobioloških spoznanj. Sodobne obsevalne tehnike namreč omogočajo natančnejše definiranje tako tarčnih volumnov kakor tudi rizičnih organov in posledično hipofrakcionacijo, katere skrajna oblika je stereotaktično obsevanje (angl. *stereotactic body radiotherapy* – SBRT). Hkrati je postalo jasno, da so celice raka prostate z zelo dolгим podvojitvenim časom radiobiološko precej drugačne od drugih tumorjev. To je že leta 1997 dokazala Haustermans s sodelavci. Danes je pri raku prostate nekako splošno sprejeto razmerje α/β okoli 2, kar predstavlja teoretično osnovo ultrahipofrakcioniranja. Vendarle je pri tem treba biti pazljiv, saj se izračunan α/β iz kliničnih raziskav giblje med 1,4 in 11,1 ter se s prejeto biološko efektivno dozo (BED) znižuje. Ta pojav najverjetneje razložimo s tem, da so pogoji *in vivo* veliko bolj zapleteni od poskusov *in vitro* na celičnih linijah, ki ne upoštevajo interakcij s stromo, imunskim sistemom in drugimi dejavniki v živem organizmu. Ob predpostavki, da je α/β celic raka prostate nižji od α/β okolnega zdravega tkiva, pa ni radiobiološke osnove za podaljšano frakcionirano zdravljenje. Na podlagi raziskav, ki bodo na kratko povzete v nadaljevanju (in so lepo predstavljene tudi v prispevku dr. Zobec Logar v zborniku iz leta 2020), ameriške smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) že navajajo SBRT kot možnost izbora pri lokaliziranem raku prostate vseh rizičnih skupin.

Poleg zunanjega obsevanja (angl. *external beam radiotherapy* – EBRT) je pri raku prostate tudi notranje obsevanje (brahiradioterapija – BRT) dobro uveljavljena metoda zdravljenja, saj zaradi odlične konformnosti omogoča eskalacijo doze na tarčne volumne ob zmanjšani izpostavljenosti priležnih zdravih tkiv. Ali bomo pri bolniku uporabili zdravljenje izključno z BRT (monobrahiterapija) ali v kombinaciji z EBRT, je odvisno od rizične skupine. Pri nizko- in ugodno srednjerizičnih karcinomih zadostuje monobrahiterapija, vendar sta potrebni dve implantaciji, če govorimo o tehniki HDR (angl. *high dose rate*), saj je stopnja recidivov pri zdravljenju zgolj z eno frakcijo nesprejemljivo visoka. V randomizirani raziskavi faze II Mortona s sodelavci, ki je primerjala HDR BRT 2 x 13,5 Gy v primerjavi z 1 x 19 Gy, je bila v prvi roki 5-letna biokemična kontrola bolezni 95-odstotna, v drugi roki pa le 73,5-odstotna. Podobno je bila različna incidenca lokalnih recidivov (3 % proti 29 %). Pri neugodno srednjerizičnih in visokorizičnih rakih prostate pa se BRT uporablja v kombinaciji z EBRT, običajno v obliki ene aplikacije ob koncu zunanjega obsevanja. Rezultati tovrstnega zdravljenja so odlični v smislu doseganja nižjega nadirja PSA in izboljšane lokalne kontrole, najverjetneje pa to nima vpliva na podaljšanje preživetja. Interpretacijo rezultatov raziskav otežujejo relativno majhni vzorci in heterogenost uporabljenih frakcionacij.

Zakaj sploh diskusija o različnih vrstah radikalnega zdravljenja raka prostate?

Obstoječi načini zdravljenja omejenega raka prostate (prostatektomija, konvencionalno obsevanje in BRT) ponujajo dobre obete ozdravitve, vendar nobena od teh možnosti ni hkrati neinvazivna in priročna. Poleg tega je BRT omejena na redke centre in tako kot operacija odvisna od usposobljenosti operaterja. SBRT pa ponuja oboje, kratko in neinvazivno ambulantno zdravljenje z enakim uspehom ter primerljivim profilom neželenih učinkov.

Kateri režimi SBRT se uporabljajo?

Večina centrov danes uporablja 36,25 Gy v 5 frakcijah, bodisi zaporedoma bodisi vsak drugi dan. To je tudi frakcionacija, ki je bila uporabljena v pred kratkim objavljeni raziskavi faze III PACE-B, ki je randomizirala bolnike z nizko- in srednjerizičnim rakom prostate med SBRT in konvencionalno RT (78 Gy v 39 frakcijah) ali zmerno hipofrakcionirano RT (62 Gy v 20 frakcijah). Rezultati 5-letnega sledenja niso pokazali razlik med rokama v stopnji biokemičnih ali kliničnih recidivov (le približno 5 % v vsaki roki). Druge doslej uporabljene frakcionacije SBRT in ključni podatki izbranih kliničnih študij so prikazani v tabeli 1.

Ali so rezultati zdravljenja s SBRT in BRT primerljivi?

Nesposredne primerjave v randomizirani raziskavi med SBRT in BRT ni bilo narejene in je verjetno tudi ne bo. Podatki iz ločenih raziskav pa kažejo, da ima SBRT večji ablativni potencial (ocenjen kot delež pozitivnih biopsij po zdravljenju) od EBRT ter le nekoliko manjšega od BRT. Globina nadirja za prostate specifičnega antigena (PSA) pa se je v retrospektivni analizi izkazala za primerljivo med SBRT in HDR BRT. Vsekakor je ključno dolgoročno sledenje, saj se do četrtno ponovitev bolezni pojavi po 10 letih ali več. Kinetika PSA in podatki približno 8-letnega sledenja SBRT sovpadajo s podatki sledenja po BRT, kjer imamo na voljo že 15-letno obdobje, zato lahko z razumno mero previdnosti sklepamo, da bodo tudi dolgoročni rezultati skladni.

Ali obstajajo razlike v toksičnosti?

Obsevanje v primerjavi z operacijo prinaša bistveno manj težav z inkontinenco za urin in erektilno disfunkcijo, kar je z vidika ohranjanja kakovosti življenja privlačno zlasti za mlajše in aktivne bolnike, če so pripravljeni sprejeti nekoliko povečano verjetnost za razvoj cistitične in proktitične simptomatike. Profil akutne toksičnosti pri SBRT je bil v raziskavi PACE-B okoli 25 % za genitourinarne neželene učinke gradusa 2 ali več ter dobrih 10 % za gastrointestinalne, kar je približno primerljivo s podatki akutne toksičnosti po HDR BRT. Pri SBRT se podobno kot pri BRT prehodno poveča genitourinarna toksičnost pri približno 20 % bolnikov 9–12 mesecev po zdravljenju (tako imenovani »flare« simptomov). Preventivno se lahko ukrepa s tamsulozinom, zmanjšanjem doze na vrat mehurja ter prostatični in zlasti membranozni del sečnice. Težav je manj, če SBRT poteka vsak drugi dan namesto vsak dan. Pomemben je ustrezen izbor bolnikov. Pri bolnikih z izrazito povečano prostato in predhodno že prisotnimi težavami z obstruktivno urinsko simptomatiko se BRT odsvetuje in je SBRT primernejše zdravljenje.

Simptomi, ocenjeni z IPSS (mednarodni vprašalnik o simptomih prostate), pa po dveh letih kažejo večje razlike. Delež bolnikov z zmernimi do izrazitimi genitourinarnimi težavami je 12-odstoten pri EBRT, 10-odstoten pri BRT in 5-odstoten pri SBRT. Podobno je tudi razmerje pri gastrointestinalnih težavah (EBRT 10 %, BRT 7 %, SBRT 2 %).

Kaj pravijo bolniki?

Izidi zdravljenja, o katerih poročajo bolniki (angl. patient-reported outcome measures – PROMs) kažejo, da je stopnja obžalovanja so med vsemi modalnostmi najnižja po SBRT (5 %), medtem ko je po EBRT in BRT približno enaka (18 % proti 19 %). Po nekaterih podatkih naj bi bila stopnja obžalovanja po operaciji najvišja. Zanimivo je tudi, da je kar 43 % bolnikov po SBRT poročalo o signifikantno manj dolgoročnih stranskih učinkih, kot so jih pričakovali glede na pojasnilo pred zdravljenjem. Pri EBRT je bil ta delež 20-odstoten, pri BRT pa 10-odstoten.

Raziskava	Frakcionacija	Čas sledenja	Rezultati	Toksičnost
Hypo-RT-PC (randomizirana faze III)	42,7 Gy/7 fx (vsak 2. dan) proti 78 Gy/39 fx	10 let (podatki, objavljeni za 5 let)	DFS in OS primerljiva (95 %)	rahlo bolj izražena akutna toksičnost pri SBRT, kasna enako
PACE-A (randomizirana faze III)	36,25 Gy/5 fx proti prostatektomiji	5 let		kontinenca in spolna funkcija bolj ohranjena pri SBRT; kasna gastrointestinalna toksičnost bolj izražena
Boike, et al. (dozna eksalacija, faza I/II)	45 Gy; 47,5 Gy ali 50 Gy/5 fx	12–30 mesecev	50 Gy brez DLT	obstruktivna mikcijska simptomatika, obvladljiva s tamsulozinom; reverzibilni ulkus rektalne sluznice
Hannan, et al. (faze II)	50 Gy/10 fx	5 let	DFS 98 %	6 % irreverzibilni ulkus sluznice rektuma
Hypo-FLAME	35 Gy/5 fx z dodatkom doze na dominantno lezijo do 50 Gy/5 fx (enkrat tedensko)	5 let	DFS 93 %	kumulativna kasna toksičnost gradusa ≥ 2 : - genitourinarna 12 % - gastrointestinalna 4 %
Hypo-FLAME 2.0	35 Gy/5 fx z izotoksičnim dodatkom doze na dominantno lezijo do 50 Gy/5 fx (dvakrat tedensko)	/	/	kumulativna akutna toksičnost gradusa 2: - genitourinarna 47,5 % - gastrointestinalna 7,4 %
MIRAGE (randomizirana faze III)	40 Gy/5 fx (CT-linac vs. MR-linac z zmanjšanjem varnostnim robom)	/	/	občutno zmanjšanje akutne toksičnosti gradusa ≥ 2 v roki z manjšimi robovi: - genitourinarna 24,4 % proti 43,4 % - gastrointestinalna 0 proti 10,5 %

Tabela 1: SBRT frakcionacije in ključni podatki izbranih kliničnih raziskav zdravljenja raka prostate. Okrajšave: DFS – preživetje brez bolezni (angl. disease free survival), DLT – dose limiting toxicity.

Kakšen razvoj je pričakovati v prihodnjih letih?

V letu 2027 bodo objavljeni podatki randomizirane raziskave PACE-C, ki bo dala odgovor, ali je SBRT primerljiva zmerno hipofrakcionirani RT tudi pri visokorizičnem raku prostate. Tudi sicer je z dozorevanjem podatkov dolgoročnega sledenja pričakovati porast uporabe SBRT v klinični praksi v zdravljenju lokaliziranega raka prostate vseh rizičnih skupin in morda regionalno napredovale bolezni. Vprašanjem sočasne in naknadne hormonske terapije ter vloge obsevanja medeničnih bezgavk se v tem prispevku nismo posvetili, je pa oboje predmet intenzivnih raziskav. Nadalje se preizkuša tako imenovani izotoksični microboost (dodatek doze) na dominantno intraprostatično lezijo ob zmanjšanju doze na nezajeti del prostate ter možnosti zdravljenja zgolj z eno ali dvema frakcijama. Pričakujemo tudi rezultate randomiziranih raziskav uporabe rektalnih »spacerjev«, ki jih številni centri že dalj časa uporabljajo z namenom zmanjšanja doze na rektum. Brez dvoma bodo v

prihodnje veliko vlogo igrale »online« adaptivne tehnike, ki omogočajo prilagoditev obsevalnega plana na dnevno anatomijo ob vsaki frakciji. Danes je to že možno s pomočjo MR-linakov, kmalu pa bo tudi s CT-vodenimi IGRT-sistemi.

Zaključek

Kaj bi torej v letu 2024 ponudili bolniku z verificiranim lokalno omejenim visokorizičnim rakom prostate v dobri psihofizični kondiciji in z dolgo pričakovano življenjsko dobo? Če je zdravljen v centru, kjer izvajajo kakovostno BRT in nima kontraindikacij za poseg implantacije, bi mu kot preferenčno možnost svetovali EBRT v kombinaciji z BRT. V kolikor pa bolnik ne želi invazivnega posega in dolgega režima zdravljenja, pa je SBRT že danes popolnoma sprejemljivo zdravljenje.

Viri in literatura

1. Morton G, McGuffin M, Chung HT, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol.* 2020 May;146:90-96. doi: 10.1016/j.radonc.2020.02.009.
2. Levin-Epstein R, Cook RR, Wong JK, et al. Prostate-specific antigen kinetics and biochemical control following stereotactic body radiation therapy, high dose rate brachytherapy, and low dose rate brachytherapy: A multi-institutional analysis of 3502 patients. *Radiother Oncol.* 2020 Oct;151:26-32. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.014.
3. Zobec Logar HB. Stereotaktično obsevanje prostate. V: Ratoša I, Zobec Logar HB, ur. Stereotaktično obsevanje - novi izzivi zdravljenja v radioterapiji. Elektronski zbornik prispevkov. Onkološki inštitut Ljubljana, 2020. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/strokovni_dogodki_OI/izobrazevanja_sektorja_radioterapije_2020.pdf
4. Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: The MIRAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Mar 1;9(3):365-373. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6558.
5. Shaverdian N, Verruttipong D, Wang PC, et al. Exploring Value From the Patient's Perspective Between Modern Radiation Therapy Modalities for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 1;97(3):516-525. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.007.
6. Evans JR, Zhao S, Daignault S, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2015 Aug;116(2):179-84. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.016.