Zevní radioterapie karcinomu prostaty

External radiotherapy of prostate cancer

Kubeš J., Vondráček V.

Proton Therapy Center Czech, Praha

Souhrn: Zevní radioterapie se uplatňuje v léčbě všech stadií karcinomu prostaty a obecně má vysokou míru úspěšnosti a nízkou toxicitu. Uplatňuje se ve všech svých formách – konformní 3D radioterapie (3D CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), protonová radioterapie s modulovanou intenzitou (IMPT) i radioterapie urychlenými jádry uhlíku (CIRT).

Klíčová slova: karcinom prostaty, IMRT, IMPT, CIRT

Summary: External radiotherapy is used in the treatment of all stages of prostate cancer and generally has a high rate of success and low toxicity. It is applied in all its forms - conformal 3D radiotherapy (3D CRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), intensity modulated proton therapy (IMPT), and carbon ion (CIRT) radiotherapy.

Key words: prostate cancer, IMRT, IMPT, CIRT

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi klíčové diagnosy pro radiační onkologii a radioterapie je metodou, která má potenciálně stejné (a možná lepší) léčebné výsledky za lepšího profilu toxicity ve srovnání s operačními přístupy. Tuto skutečnost nedávno potvrdily výsledky randomizované studie ProtecT, které popsali stejné 10-leté přežití bez biochemického selhání a lepší profil genitourinární toxicity a vyšší kvalitu sexuálního života [(1)]. Stejně jako existuje řada technik operačních, existuje i v radioterapii řada přístupů: fotonová 3D radioterapie, IMRT radioterapie včetně její rotační varianty, stereotaktická fotonová radioterapie (CyberKnife, Tomoterapie), zevní protonová radioterapie (pasivní rozptyl a protonová radioterapie s modulovanou intenzitou (IMPT)), radioterapie využívající

urychlených jader uhlíku (CIRT – Carbon Ion Radiation Therapy)), a HDR (vysoký dávkový příkon) a LDR (nízký dávkový příkon) brachyterapie. Všechny uvedené varianty radioterapie s výjimkou uhlíkové jsou v České republice dostupné.

Zevní fotonová radioterapie

Zevní fotonová radioterapie využívá fotonového záření lineárních urychlovačů a je nejrozšířenější formou radioterapie. Vzhledem k fyzikálním vlastnostem fotonového svazku, který má maximum absorpce (tedy předání energie) v blízkosti povrchu těla (v hloubce cca 1-2 cm) pacienta, využívá se většího počtu ozařovacích polí, což vede k dosažení vysokých dávkových gradientů v místě jejich průniku. Tkáně na vstupu a výstupu jsou však zatíženy nežádoucí dávkou, která se zpravidla pohybuje v rozmezí 10-50% dávky předepsané do nádorového ložiska.

3D-konformní radioterapie (3D-CRT) je technikou využívající výše uvedených principů a označení 3D znamená plánování pomocí CT zobrazení. Jednotlivá ozařovací pole jsou tvarována podle průmětu cílového objemu z jednotlivých směrů, v rámci jednotlivého pole je dávka homogenní. Tato technika je postupně vytlačována pokročilejší technikou IMRT.

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je zdokonalením předešlé techniky, které spočívá v tom, že pro jedno pole není dávka homogenní, ale modulovaná pohybem lamel kolimátoru lineárního urychlovače. Nehomogenita jednotlivých polí vede k dosažení lepší dávkové distribuce – tj. k menšímu ozařování kritických orgánů za stejné homogenity ozáření cílového objemu. IMRT techniky obvykle používají větší počet ozařovacích polí než 3D-CRT a vede k ozáření většího objemu tkání pacienta nízkými a středními dávkami.

IMRT má svoji rotační variantu, která se označuje jako Arc-IMRT nebo VMAT. Jedná se o kombinaci radioterapie v kyvu se změnami intenzity danými pohyby lamel kolimátoru. Od IMRT se tedy liší tím, že radioterapie probíhá za rotace hlavice urychlovače (lze si tedy představit jako nekonečný počet jednotlivých polí). Rotace hlavice dále zlepšuje dávkovou distribuci, zrychluje aplikaci dávek, ale zvyšuje dávku integrální.

IMRT je nejrozšířenějším způsobem léčby karcinomu prostaty radioterapií a pro výsledky viz například Spratt a kol. a Tanaka a kol. [2,3]

Částicová radioterapie

Částicová radioterapie využívá urychlených hmotných částic (protonů nebo jader uhlíku, ale v principu jakýchkoliv nabitých částic vyjma elektronů) a jejich odlišného způsobu absorpce ve hmotě. Srovnání absorpce fotonů a protonů ukazuje obr. 1. Hmotná částice interaguje zpočátku při vysokých energiích poměrně málo a na vstupu je přenos energie a tedy dávka nízká (na úrovni cca 30% předepsané dávky). Při zpomalení a zejména při zastavení pohybu částice je naopak přenos energie vysoký – toto se odehrává v nádorovém ložisku. Částice dále nepokračuje, dávka distálně od ložiska v dráze svazku je tedy nulová.

Protonová radioterapie využívá protonů získávaných z jader vodíku a urychlených v cyklotronu. Ty jsou vedeny systémem magnetické optiky do ozařoven a dopraveny do pacienta buď metodou pasivního rozptylu, nebo technikou aktivního skenování.

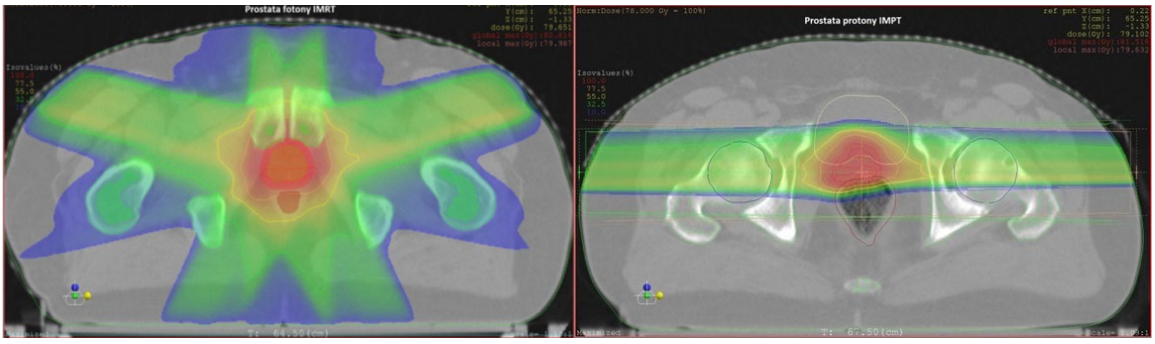
Pasivní rozptyl je původní technologií protonové radioterapie, která je nyní velmi rychle vytlačována. Aplikuje dávku do celého objemu nádoru najednou – je tedy nutné, aby svazek před vstupem do pacienta obsahoval směs protonů různých energií, které jsou nasměrovány do různých oblastí nádorového ložiska. Toho se dosahuje pomocí pasivních prvků, vkládaných do cesty protonovému svazku. Vymezení ozařovacího pole je realizováno pomocí individuálně vyráběných pomůcek – mosazných kolimátorů definujících laterální ohraničení svazku a kompenzátorů z umělé hmoty definujících jeho dosah do hloubky. Hlavní výhodou protonové radioterapie technikou pasivního rozptylu je to, že umožňuje použití pouze jednoho či dvou ozařovacích polí, a tak snížit zátěž pacient v oblasti nízkých a středních dávek. Další výhodou je ostrý dávkový gradient na distálním okraji pole. Nevýhodou je nemožnost vykreslení dávky proximálně od ložiska, neutronová kontaminace v důsledku interakce protonů s kolimačním systémem a limitace velikosti ozařovacích polí.

S**kenování tužkovým svazkem** je technikou používanou v širší míře od roku 2012. Dávka je aplikována v jednotlivých bodech (spotech) o velikosti 5-8 mm do jednotlivých vrstev ložiska. Má řadu zásadních výhod – zlepšuje dávkovou distribuci proximálně od cíle, redukuje neutronovou kontaminaci na minimum (ta je o přibližně o dva řády menší než pro 18 MeV IMRT), umožňuje ozáření větších objemů a selektivní zvyšování dávky ve vybraných regionech (tzv. dose painting).

K protonové radioterapii patří některé diskutované nejistoty. První z nich se týká radiobiologické účinnosti protonů. Tato se standardně uvádí jako 1,1-násobek referenčního fotonového záření, tato hodnota vychází z řady studií. V posledních letech se ukazuje, že na konci doletu protonů se radiobiologická účinnost zvyšuje na 1,3-1,4 násobek. Jedná se o 1-2 mm dlouhou oblast na konci doletu protonového svazku a tuto skutečnost je v některých lokalizacích brát v úvahu. Druhým diskutovaným tématem je nejistota v dosahu protonů. Tato je dána geometrickými nejistotami nastavení a nejistotou v kalibrační křivce CT. Celková nejistota tedy činí při kritickém odhadu méně než 3% a je brána v úvahu při přípravě ozařovacích plánů, u kterých je řešena tzv. robustnost, tedy odolnost vůči výše uvedeným nejistotám. Není-li ozařovací plán dostatečně robustní, není použit pro klinický provoz.

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější indikace léčené v protonových centrech ve světě a existují rozsáhlé soubory prospektivních dat s 5-ti a víceletým sledováním. Viz například Bryant a kol. nebo Takagi a kol.[4,5]

Radioterapie jádry uhlíku využívá podobných fyzikálních charakteristik jako radioterapie protonová, tedy Braggova píku a konečného doletu ve tkáních. Oproti protonům má menší laterální rozptyl, ale hlavním rozdílem je výrazně odlišná radiobiologická účinnost. Hlavní data o použití CIRT pro karcinom prostaty pocházejí z NIRS (National Institute of Radiological Science, Japonsko), kde je tato metoda používána již více než 20 let.[6]



Obr. Srovnání dávkových distribucí pro fotonovou (vlevo) a protonovou (vpravo) radioterapii s 10% isodosou jako spodní zobrazenou dávkovou hladinou

Zobrazování polohy pacienta nebo nádoru – Image guided radiotherapy (IGRT)

Nastavení pacienta k radioterapii je klíčovým krokem ve všech externích radioterapeutických modalitách. Základním přístupem je buď megavoltážní, nebo kilovoltážní zobrazení ve dvou na sebe kolmých rovinách s následnou korekcí polohy. Takto je řešena poloha pacienta, resp. kostních struktur. Problémem potom může být poloha prostaty, která se mění v důsledku různé náplně střeva a měchýře. Tuto polohu lze zjistit pomocí výše uvedeného systému pouze tehdy, jsou-li do prostaty zavedeny kontrastní markery. Pozici pacienta lze potom upravit tak, aby poloha prostaty odpovídala poloze plánované. Nevýhodou tohoto přístupu je neúplná informace o anatomických poměrech v pánvi, nicméně zcela dostačující pro přesné nastavení. Druhým přístupem je použití tzv. „cone-beam CT“, při kterém je díky rotaci RTG zdroje okolo nemocného vytvořen CT obraz na ozařovacím stole. Ten je potom srovnán s plánovacím CT a korekce jsou provedeny jak na pozici prostaty, tak ostatních orgánů. Výhodou tohoto přístupu je úplnější informace o pozici orgánů v pánvi, nevýhodou pak vyšší dávka ze zobrazovací metody a též doba, potřebná k provedení výkonu. V současnosti je denní provádění IGRT v nějaké formě považováno za základní přístup.

I přes denní zobrazování existuje riziko pohybu prostaty během frakce. Toto riziko se zvyšuje s dobou trvání jednotlivých frakcí. Pro eliminaci tohoto problému lze použít dostatečných bezpečnostních lemů okolo prostaty, které pokryjí naprostou většinu těchto pohybů (5 mm lem pokrývá více než 99% ozáření), nebo sledovat pohyby prostaty v reálném čase za použití systémů implantovaných elektromagnetických transpondérů (systém Calypso) nebo sledování implantovaných markerů pomocí RTG snímkování v reálném čase.

Frakcionační režimy

Zevní radioterapie používá u karcinomu prostaty celou řadu frakcionačních režimů – od původní a dosud nejrozšířenější frakcionace po 2 Gy na jednotlivou dávku s celkovou dávkou 78-86 Gy v 8 týdnech po extrémní hypofrakcionaci s dávkami okolo 7-8 Gy na frakci a celkovým počtem frakcí 4-5 v 8 až 10 dnech. Nelze jednoznačně říci, který z režimů je optimální; v poslední době však přibývá randomizovaných dat, která ukazují, že zkrácení celkového počtu frakcí a celkové doby na 4-5 týdnů má minimálně stejné léčebné výsledky jako 8-týdenní režimy, za vyššího pohodlí pro pacienta a obvykle i snížení nákladů na léčbu.

Definice cílových objemů pro zevní radioterapii je rovněž nejednotná, zejména v přístupu k ozařování spádových lymfatických uzlin, zejména u vysoce rizikových karcinomů (Gleason skóre 8-10, vysoké PSA). Existuje příklon k provádění radioterapie pánevních lymfatických oblastí u takovýchto pacientů, ale nelze jí považovat za standard.

Výsledky

Léčebné výsledky hodnocené zejména parametrem přežití bez biochemického selhání jsou závislé na použité technice, cílových objemech, aplikaci hormonální léčby, frakcionačních režimech. Podrobné hodnocení přesahuje rámec tohoto článku. Obecně lze říci, že pro nízce rizikový karcinom prostaty by se mělo 5-leté přežívání pro fotonové techniky pohybovat nad 95%, pro středně rizikový karcinom prostaty mezi 80-90% a pro vysoce rizikový karcinom prostaty mezi 60-80%. Protonová radioterapie má v současnosti rozsáhlá data z Japonska a USA, která udávají 5-leté přežití pro nízce rizikový karcinom prostaty 99%, pro středně rizikový karcinom prostaty mezi 90-95% a pro vysoce rizikový karcinom prostaty mezi 75-85%. Nejčastější pozdní toxicitou je toxicita rektální, která je 3. stupně (CTCAE v.4) pro většinu moderních technik do 0,5-1%. Toxicita 2. stupně je obvykle do 5% (dle aktuální škály CTCAE v4 je však toxicita stupně 2 definována jako jakákoliv léčebná intervence (včetně jakékoliv medikace) po léčbě pro problém v možné souvislosti s terapií – obecně se tedy toxicita 2. stupně považuje za velmi mírnou. Genitourinární toxicita se rozvíjí později než genitourinární a toxicita 2. stupně se obvykle pohybuje okolo 15-20% pro IMRT techniky a okolo 3-5% pro protonovou radioterapii.

Shrnutí

Karcinom prostaty patří mezi onemocnění velmi dobře léčitelná (a ve velmi vysokém procentu vyléčitelná) zevní radioterapií, s lepší kvalitou života ve srovnání s chirurgickou léčbou. Nejčastěji používanou technikou je fotonová IMRT nebo rotační IMRT v kombinaci s IGRT. Dosahuje homogenních dávkových distribucí v prostatě, v případě jejího použití pro ozařování pánevních uzlin dodává relativně vysokou dávku záření na střevo a močový měchýř. Integrální dávka záření je významně vyšší než pro protonovou radioterapii. Protonová radioterapie dosahuje lepšího rozložení v oblasti středních a nízkých dávek záření, stejně jako významně nižší integrální dávky. Z prospektivních studií se zdá, že dosahuje lepší 5-leté biochemické kontroly než fotonové techniky, gastrointestinální toxicita je podobná,

genitourinární toxicita se zdá být významně nižší. Pro protonovou radioterapii je významně snazší zahrnutí pánevních lymfatických uzlin a selektivní zvyšování dávek na určité regiony (například postižené lymfatické uzliny) technikou tzv. „dose-painting“. Randomizované studie srovnávající protonovou a fotonovou radioterapii dosud nejsou k dispozici, probíhají (NCT01617161), s výsledky očekávanými v roce 2026.

Odkazy:

1. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et l., Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1425-1437.

2. Spratt DE(1), Pei X, Yamada J, Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Mar 1;85(3):686-92. ;

3. Tanaka H, Yamaguchi T, Hachiya K., Treatment outcomes and late toxicities of intensity-modulated radiation therapy for 1091 Japanese patients with localized prostate cancer. Rep Pract Oncol Radiother. 2018 Jan-Feb;23(1):28-33.

4. Bryant C, Smith TL, Henderson RH Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 May 1;95(1):422-34;

5. Takagi M, Demizu Y, Terashima K. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. Cancer Med. 2017 Oct;6(10):2234-2243.

6. Nomiya T, Tsuji H, Kawamura H et al., A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS). Radiother Oncol. 2016 Nov;121(2):288-293.