

Ultrahypofrakcionovaný režim v radioterapii nádorů prostaty

Radioterapie je základní léčebný přístup u nádorů prostaty, představuje ekvivalentní alternativu radikální prostatektomie. Současně s vývojem technik radioterapie se také vyvíjely hypofrakcionované režimy s cílem zkrátit dobu léčby, zlepšit komfort pro nemocného a také snížit léčebné výdaje. Vedle původních normofrakcionovaných režimů, kde byla celková dávka aplikována ve více než 35 frakcích (5 frakcí za týden), byly vyvinuty režimy akceleraované, resp. hypofrakcionované, v nichž je počet frakcí snížen na 20–28. Při dosažení vyšší přesnosti pokrytí ozařovaného objemu (vyšší konformity) byly vyvinuty režimy „ultrahypofrakcionované“ s počtem frakcí obvykle pět (3 nebo 5 frakcí za týden). Publikované výsledky jsou příznivé, je zachována vysoká účinnost a není patrný nárůst toxicity. Tyto režimy patří do terapie iniciálních stadií nádorů prostaty a jsou součástí mezinárodních doporučení pro standardní terapii. Zatím byly aplikovány se zdroji fotonového záření na standardní přístrojové technice – lineárních urychlovačích, ale také na speciálních přístrojích typu cyber-knife nebo helikální tomoterapie.

Protonová radioterapie dosahuje vyšší konformity ozaření než radioterapie s fotonovými zdroji a má i nižší riziko nežádoucích účinků. Logicky je pak ultrahypofrakcionovaný režim vhodnou variantou právě pro protonovou radioterapii. Vedle biologických aspektů řeší i náklady na léčbu, při snížení počtu frakcí na pět se eliminuje vyšší cena protonové radioterapie *per se*. Aplikaci ultrahypofrakcionovaného režimu do protonové radioterapie prostaty podporuje i další, technický aspekt. V posledních deseti letech se v protonové radioterapii uplatňuje technologie PBS (pencil beam scanning), která dosahuje jednoznačně lepších dozimetrických parametrů než dříve užívaná metoda PS (passive scatter-

ring). Popis těchto metod je nad rámec tohoto komentáře, vzdáleně ale lze poměr PBS a PS přirovnat k poměru mezi analogovým a digitálním zobrazením.

Na jediném pracovišti protonové radioterapie v ČR, PTC Praha, je léčba nádorů prostaty zavedena již deset let. Užívá se výhradně technologie PBS. Proto se od počátku zdejší praxe v léčbě iniciálních stadií využívá ultrahypofrakcionovaný režim. Souběh výhradního využití PBS, preference ultrahypofrakcionovaného režimu u vybraných stadií a relativně rychlého nárůstu počtu nemocných v průběhu asi sedmi let na jediném pracovišti umožnil analýzu souboru nemocných unikátního ve světovém měřítku. Analýza byla promptně přijata

ta k publikaci v International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics, tzn. na respektovaném fóru s vysokým impact faktorem.

Metodiku a výsledky v aspektu bezpečnost vs. účinnost je vhodné krátce popsat pro čtenáře onkologických i ne-onkologických specializací.

Analýza zahrnuje 284 nemocných s biopsky verifikovaným karcinomem prostaty nízkého a středního rizika, kteří byli léčeni v období od ledna 2013 do března 2016. Další vstupní kritéria zahrnovala PSA < 15 ng/ml a ozařovaný objem – PTV nepřesahující 150 cm³. Neadjuvantní androgen deprivační terapie mohla být indikována pouze v kategorii středního rizika, ale nebyla obligatorní. Nemocní byli ozařováni do celkové dávky 36,25 GyE (biologický ekvivalent fotonového záření) v pěti frakcích (7,35 GyE na frakci), tři frakce za týden (tzn. frakce obden). Záření bylo aplikováno ze dvou laterálních polí (90°, 270°) v poloze vleže na zádech. Další detaily metodiky ozařování a plánování jsou popsány v originální práci.

Nemocní byli sledováni po dobu 3,4–87,5 měsíce, medián 87,5 měsíce, u 90,3 procenta nemocných byla perioda sledování nad dva roky. Za těchto okolností bylo možné kalkulovat reprezentativní parametry účinnosti, které vycházejí následovně: pětileté přežívání bez přítomnosti onemocnění 96,9 procenta (93,3–100 % na 5% hladině významnosti), pětileté přežívání 98,3 procenta (96–100 %). Biochemický relaps (nárůst PSA nad určenou limitní hodnotu) nastal u 17 nemocných (6,1 %). U 13 z nich se podařilo detekovat rekurenci, nejčastěji v lymfatických uzlinách (10 nemocných), dále v kostech anebo v prostatě.

Jako významný prognostický faktor pro rekurenci vycházejí iniciální koncentrace PSA a Gleasonovo skóre 7.

Analýza toxicity se zaměřuje na pozdní, resp. chronickou toxicitu („late effects“), která představuje zásadní problém jakékoli radioterapie. Při hodnocení podle kritérií CTCAE verze 4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) výskyt gastrointestinální toxicity stupně 2 činí 7,2 procenta, stupně 3 je 0,4 procenta a stupně 4 je 0 procent. Toxicita se manifestuje převážně formou radiační proktitidy. Genitourinární toxicita se eviduje u pěti procent nemocných, a to pouze stupně 1–2, ve formě radiační cystitidy.

Prezentovaná analýza přináší pozitivní výsledky, které jsou v parametrech účinnosti i toxicity srovnatelné s velkými soubory nemocných (přes 1 000 probandů) léčených stereotaktickou fotonovou radioterapií i normofrakcionovanou nebo akceleraovanou protonovou radioterapií. Přímé srovnání formou srovnávací studie k dispozici není a zřejmě nikdy nebude. Číselně malé, nicméně významné rozdíly v parametrech účinnosti i toxicity tak nelze jednoznačně prokázat. Naproti tomu ale je patrný předpoklad „non-inferiority“, který sice nelze deklarovat jako výhodu, ale podporuje ultrahypofrakcionovaný režim, pokud je výhoda patrná v jakémkoli dalším „rozměru“. A to je. Ultrahypofrakcionovaný režim aplikovaný v pěti dnech představuje výhodnou variantu z aspektu „compliance“ ze strany nemocného. Je to pohodlný a snadno udržitelný režim i pro nemocné ze vzdálenějších míst. V neposlední řadě je i aspekt kapacitní a ekonomický, pokud náklady radioterapie rostou úměrně počtu frakcí. Zkrácením počtu frakcí na pět (pro-

ti 37 u normofrakcionovaných režimů) se protonová radioterapie stává ekonomicky srovnatelnou s fotonovou a kapacita (průchodnost) radioterapeutického pracoviště se zvyšuje. Analýza pětiletých výsledků prokazuje, že ultrahypofrakcionovaný režim má své místo a svou výhodu i v protonové radioterapii.

Vedle pozitivních nálezů v aspektu bezpečnost/účinnost má prezentovaná analýza i další unikátní závěry. Je zatím první svého druhu pro protonovou radioterapii technikou PBS (Pencil Beam Scanning). V technických detailech lze opět odkázat na původní práci, lze jen uvést, že tato vyspělejší metoda aplikace protonového záření dosahuje zatím nejlepších dozimetrických výsledků (viz výše). Zda se odráží i v klinických datech, zatím není jednoznačně prokázáno. Prezentovaná analýza zatím v pětileté dimenzi dosáhne na průkaz „non-inferiority“, další je otázkou času.

Suma sumárum – na pracovišti PTC Praha se u vybraných stadií karcinomu prostaty aplikuje ultrahypofrakcionovaný režim protonové radioterapie v pěti frakcích technikou PBS. Dosahuje vysoké účinnosti při nízké toxicitě a představuje přinejmenším ekvivalentní variantu ke standardním režimům fotonové nebo protonové radioterapie a k ultrahypofrakcionovaným režimům již zavedeným ve fotonové radioterapii. Z hlediska biomedicínského výzkumu vzniká unikátní soubor nemocných, který dokumentuje klinické výstupy užitých technik a jeho analýzu prezentuje prestižní mezinárodní periodikum. **red**

Odkaz:

Kubeš J, Haas A, Vondráček V, et al. Ultrahypofractionated Proton Radiation Therapy in the Treatment of Low and Intermediate-Risk Prostate Cancer: 5-Year Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110:1090–1097