

231 IGRT jako podmínka hypofrakcionace u karcinomu prostaty.

Macháňová M., Richter I., Richter V.

Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec

Hypofrakcionace je na rozdíl od standardní frakcionace (většinou dávka 1.8 – 2.0 Gy/den, po dobu 5 dnů za týden) charakteristická vyšší dávkou na frakci, přičemž je celková dávka aplikovaná v kratší době v menším počtu frakcí. Z hlediska kvality života nemocných je nepochybně zkrácení celkové doby léčby důležitým faktorem. Hypofrakcionace má tradičně své dominantní postavení v paliativní léčbě, kde je její hlavní výhodou v menším počtu transportů nemocného k radioterapii.

V poslední době však probíhají různé klinické studie a analýzy, které na bázi radiobiologických podkladů naznačují možný benefit hypofrakcionace i v radioterapii s radikálním záměrem. Jednou z diagnóz, které jsou středem tohoto zájmu, je lokalizovaný karcinom prostaty. Již z 60. let je známé používání hypofrakcionačního režimu podle protokolu 6x6Gy, které bylo publikováno londýnskými autory. V posledních letech byly publikovány 3 randomizované studie. V kanadské studii (NCI Canada) PR5 bylo hodnoceno 935 nemocných s karcinomem prostaty rozsahu T1 a T2 nízkého a středního rizika. Nemocní byli léčeni ve dvou ramenech. V prvním ramenu bylo použito klasické frakcionace po 2Gy, celkem 33 frakcí do celkové dávky 66Gy. Délka aplikované léčby byla 6.5 – 7 týdnů. Ve druhém ramenu byli nemocní léčeni hypofrakcionačním režimem, kdy celková dávka 52.5Gy byla aplikovaná ve 20 frakcích. Doba terapie byla 4 – 4.5 týdne. Medián follow up byl 5.7 let. Disease free survival byl bez statisticky signifikantního rozdílu. Další studie, tentokrát australských autorů (Yeoh a spol.), hodnotila 1200 nemocných. V ramenu se standardní frakcionací byla použita celková dávka 64Gy/32 frakcí s dobou léčby 6.5 týdne. V hypofrakcionačním ramenu byli nemocní léčeni celkovou dávkou 55Gy/20 frakcí s délkou léčby 4 týdny. Biochemický 41 letý DFS byl v prvním ramenu 85.5 % v porovnání s 86.2 % v ramenu druhém (bez statisticky významného rozdílu). Ani u pozdní toxicity léčby nebyl pozorován rozdíl. Třetí, probíhající studie, je opět kanadských autorů a porovnává vyšší celkovou dávku 78Gy/38 frakcí oproti hypofrakcionačnímu režimu s celkovou dávkou 70.2Gy v 26 frakcích po 2.6Gy. V obou ramenech je předepsána obrazem řízená radioterapie (IGRT). Předběžné analýzy neprokázaly rozdíly ve výskytu akutních gastrointestinálních a urogenitálních komplikací. Data o účinnosti léčby nejsou ještě známa.

Aplikace hypofrakcionačních režimů v praxi vychází z teoretického modelování přežití buněk po ozáření a závislosti pozdních efektů na velikosti jednotlivé dávky.

V současnosti je nejvíc používaný lineárně – kvadratický model v matematickém zápisu: $-\ln SF = \alpha D + \beta D^2$, kde D je dávku záření. Množství usmrcených buněk $-\ln SF$ je u části α buněčné populace přímo úměrné dávce záření (záření produkuje letální poškození charakteristické zasažením a zlomem obou řetězců DNA) a u části β populace je úměrné druhé mocnině dávky (záření produkuje subletální poškození buněk, při kterém dochází k poškození jednoho řetězce DNA). Tvar křivky přežití má charakteristický kontinuálně se ohýbající tvar na rozdíl od původního matematického single hit multitarget modelu, kde je typická úvodní zakřivená část (tzv. raménko, které charakterizuje akumulaci poškození jednotlivých struktur buňky, které musí být zasaženy zářením aby buňka byla zničena) a následně přímá lineární komponenta, která vyjadřuje v semilogaritmickém měřítku exponenciální usmrcování buněk s přibývajícím dávkou záření po zasažení všech buněčných struktur potřebných k usmrcení buněk. Tvar křivky v lineárně – kvadratickém modelu závisí od hodnoty koeficientu α / β . Jednotkou poměru je Gy. Hodnota koeficientu α / β je dávka, kdy lineární komponenta se podílí stejným přínosem na usmrcení buněk jako kvadratická komponenta. Vyšší hodnoty α / β nad 8Gy jsou typické pro rychle reagující tkáň, které reagují již během ozařovacího cyklu (většina tumorů, sliznice, kůže). Naopak nižší hodnoty koeficientu α / β v rozmezí 1–4Gy charakterizují tkáň, které reagují na ozáření pozdními změnami. Koeficient α / β rovněž popisuje citlivost tkání k velikosti jednotlivé frakce. Nízká hodnota α / β koeficientu určuje vyšší citlivost ke změnám frakcionace. Brenner a Hall (1999) prokázali na experimentu, že hodnota koeficientu α / β pro karcinom prostaty je kolem 1.5Gy, zatímco okolní struktury mají koeficient α / β vyšší (rektum kolem 6Gy). To znamená, že užití vyšší jednotlivé dávky na frakci nad standardní 2Gy může přinést terapeutický benefit.

Hypofrakcionační režimy, stejně tak jako eskalace dávky při použití moderních ozařovacích technik (3D konformní radioterapie, IMRT), kladou zvýšené nároky na přesnost nastavení nemocného na ozařovacím přístroji.

Nepřesnosti a chyby, které mohou v radioterapii nastat při nastavení nemocného, lze rozdělit na systematické, které zatěžují celý běh radioterapie, a náhodné, které kolísají mezi jednotlivými frakcemi. S možnými systematickými i náhodnými chybami je nutno počítat při stanovení velikosti bezpečnostních lemů. Amsterdamskými autory (Marcel van Herk a kol., ESTRO kurz, 2006) byl pro výpočet bezpečnostních lemů při frakcionované radioterapii doporučen vzorec: $PTV\ lem = 2.5\Sigma + 0.7\sigma$, kde Σ je systematická odchylka a σ je náhodná odchylka. Při velkém počtu frakcí je reálný předpoklad, že náhodné odchylky kolísají od ideálního nastavení v různých směrech a tím se jejich vliv poněkud vykompenzuje. Na okrajích cílového objemu se vytvoří oblast lemu, ve kterém bude reálně aplikovaná dávka oproti předepsané pozvolněji klesat. Při menším počtu frakcí a větší dávce na jednu frakci význam náhodných chyb roste. Při současných technických možnostech vyvstává otázka, zda by se hypofrakcionační režimy neměly provádět pouze za pravidelných kontrol nastavení pomocí některého z nástrojů IGRT.

Na našem pracovišti indikujeme u lokalizovaného karcinomu prostaty normofrakcionaci. Provádíme 3D konformní radioterapii na lineárním urychlovači vybaveném kilovoltážním CT s kónickým svazkem (kVCBCT) integrovaným do gantry ozařovače. Porovnání aktuální akvizice s předepsaným nastavením provádíme pomocí automatického volumetrického vyhodnocení vy-

KARCINOM PROSTATY

užívajícího škálu šesti srovnávaných zobrazení. Při vyhodnocení odchylek nastavení, které jsme zaznamenali v roce 2007, tedy v prvním roce využívání IGRT, jsme si položili otázku, zda v souboru naměřených dat převažují chyby systematické či náhodné.

V roce 2007 jsme pro diagnózu karcinomu prostaty ozařovali celkem 109 pacientů. V našem souboru je zpracováno 380 frakcí u 82 nemocných, kteří podstoupili radioterapii pro lokalizovaný karcinom prostaty. Průměr na jednoho pacienta je 4.63 akvizic zobrazení, s maximem 10 u 1 nemocného a minimem 1 u 4 nemocných. Při vyhodnocení celého souboru byl průměr zjištěné odchylky ve směru laterolaterálním 0.04 cm se směrodatnou odchylkou 0.33 cm (nejmenší 0 ve 4 případech, největší 1.67 v 1 případě), ve směru kraniokaudálním byl průměr odchylky -0.09 cm se směrodatnou odchylkou 0.48 cm (nejmenší 0 v 6 případech, největší 3.01 v 1 případě) a nejméně ve směru anteroposteriorním, kde průměr odchylky činil 0.0 cm se směrodatnou odchylkou 0.39 cm (nejmenší 0 ve 4 případech, největší 1.82 v 1 případě). Formulovali jsme nulovou hypotézu o nulové střední hodnotě odchylek, která by svědčila o jejich náhodném charakteru. Při zpracování dat jednovýběrovým *t* testem jsme určili dosažené hladiny testu *p*: pro směr laterolaterální $p=0.037$, pro směr kraniokaudální $p=0.0005$ a pro směr anteroposteriorní $p=0.99$. Ve směrech laterolaterálním a kraniokaudálním musíme nulovou hypotézu zamítnout na 95% hladině spolehlivosti, a je tedy nutno počítat i s vlivem systematické chyby. Pouze ve směru anteroposteriorním můžeme považovat odchylky za náhodné. Vyhodnocení celého souboru je užitečné pro vyhodnocení práce pracoviště, hledání zdrojů nepřesností a opatření ke zlepšení kvality práce. Jinak je tomu však u hodnocení jednotlivého nemocného.

Provedli jsme vyhodnocení 4 nemocných s největším počtem akvizic (1x10, 1x9, 2x8).

Zpracovaná data ukazují následující tabulka:

	N akvizic	Směr odchylky	Průměr odchylek	Směrodatná odchylka	P (jednovýběrový <i>t</i> test)	Náhodná odchylka
Pacient 1	10	Lat.-lat.	-0.12	0.14	0.026	NE
		Kran.-kaud.	-0.15	0.45	0.309	ANO
		Ant.-Post	0.36	0.65	0.11	ANO
Pacient 2	9	Lat.-lat.	-0.31	0.84	0.299	ANO
		Kran.-kaud.	0.07	0.83	0.813	ANO
		Ant.-Post	0.17	0.28	0.101	ANO
Pacient 3	8	Lat.-lat.	0.14	0.40	0.371	ANO
		Kran.-kaud.	-0.9	1.17	0.064	ANO
		Ant.-Post	-0.12	0.66	0.636	ANO
Pacient 4	8	Lat.-lat.	0.21	0.12	0.001	NE
		Kran.-kaud.	0.02	0.20	0.8	ANO
		Ant.-Post	-0.23	0.41	0.157	ANO

Z uvedených dat v tabulce vyplývá, že u konkrétních jednotlivých nemocných jsme zaznamenali význam náhodných chyb (2 nemocní ve všech 3 směrech, 2 nemocní ve 2 směrech), které se projevily u jednotlivých frakcí radioterapie, i když si musíme být vědomi rizika chyby malých čísel. Akvizice neprovádíme při každé frakci radioterapie, zejména z provozně kapacitní důvodů. Přídavná dávka ionizujícího záření z IGRT pomocí kVCBCT je většinou autorů považována za bezvýznamnou, avšak je předmětem diskuze. Malý počet akvizic u některých nemocných byl způsoben i poruchami přístroje.

Závěrem lze konstatovat: 1. Z literárních dat nevyplývá, že by současné klinické studie potvrdily radiobiologické předpoklady a superioritu hypofrakcionace u karcinomu prostaty oproti normofrakcionaci. Dosažené klinické výsledky jsou srovnatelné. 2. Naše pozorování potvrzují význam pravidelného používání IGRT u karcinomu prostaty při případném použití hypofrakcionálních režimů k redukci náhodné odchylky nastavení.

Literatura

1. Bentzen SM, Ritter MA. The alfa/beta ratio for prostate cancer: What is it really? *Radiother Oncol* 2005; 76:1-3.
2. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79:259-69.
3. Fowler JF, Nahum AE, Orton CG. Point/Counterpoint. The best radiotherapy for the treatment of prostate cancer involves hypofractionation. *Med Phys* 2006; 33:3081-4.
4. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84:197-215.
5. Kitamura K, Shirato H, Shinohara N, et al. Reduction in acute morbidity using hypofractionated intensity-modulated radiation therapy assisted with a fluoroscopic real-time tumor-tracking system for prostate cancer: preliminary results of a phase I/II study. *Cancer J* 2003; 9:268-76.

6. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiation therapy (70Gy ad 2.5Gy per fraction) for localized prostate cancer: Long term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1438-63.
7. Letourneau D, Wong JW, Oldham M, et al. Cone-beam CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiother Oncol* 2005; 75:279-86.
8. Lukka H, Hayter C, Julian JA et al. Randonized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6132-8.
9. Lukka H, Pickles T, Morton G, et al. Prostate cancer radiotherapy 2002: the way forward. *Can J Urol* 2005; 12:2521-31.
10. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1099-105.
11. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:518-26.
12. Soete G, Arcangeli S, De Meerleer G, et al. Phase II study of a four-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 80:78-91.
13. Speight JL, Roach III M. Advances in the treatment of localized prostate cancer: the role of anatomic and functional imaging on men managed with radiotherapy. *J. Clin Oncol.* 2007; 25:987-95.
14. Xing L, Thorndyke B, Schreibmann E, et al. Overview of image-guided radiation therapy. *Med Dosim* 2006; 31:91-112.
15. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1072-83.