

První klinické zkušenosti v České republice s aplikací perirektálního hydrogelu před radioterapií pro karcinom prostaty

First experience in the Czech Republic with perirectal hydrogel injection before radiotherapy for prostate cancer

Vik V.^{1,2,4}, Novotný T.¹, Lukeš M.¹, Holý P.^{1,2,3}

¹ Urosanté – urologická a andrologická klinika, Praha, ČR

² Urologická ambulance, IKEM, Praha, ČR

³ Urology dept., Kingston Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

⁴ Urologická ambulance, Gennet, Praha, ČR

Souhrn

Cíl: SpaceOAR® jakožto biodegradabilní hydrogel určený k vytvoření většího prostoru mezi přední stěnou rektu a prostatou u pacientů indikovaných k radioterapii (RT) pro karcinom prostaty (CaP) byl schválen úřadem Food and Drug Administration k medicínskému použití. V ČR nebyl tento injekční hydrogel k dispozici do roku 2019. V této práci představujeme naše zkušenosti s nově zavedenou metodou. Zejména jsme se zaměřili na možné problémy při zavádění nové techniky do klinické praxe a rovněž tak na možné medicínské komplikace. **Metoda:** SpaceOAR® jsme injikovali 58 pacientům indikovaným k RT pro CaP. Prospektivně i retrospektivně jsme hodnotili dobu osvojení vlastního výkonu, počet komplikací a zároveň jsme chtěli zhodnotit proveditelnost výkonu jako ambulantního zákroku v českém zdravotnictví. **Výsledky:** Výkon je technicky snadno proveditelný v ambulantní praxi. Doba osvojení techniky zákroku při přiměřených ultrasonografických dovednostech a adekvátním přístrojovém vybavení může být velmi krátká. Počet komplikací, které je možné dávat do přímé souvislosti s aplikací hydrogelu, je zcela minimální, v případě našeho centra s jednou výjimkou, kterou byla ulcerace rektu. **Závěr:** Aplikace SpaceOAR® je minimálně invazivní ambulantní zákrok, s minimem předpokládaných komplikací a snadno technicky osvojitelný.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – ochrana rektu – spaceOAR hydrogel system

Summary

Purpose: SpaceOAR® is a Food and Drug Administration approved hydrogel injection used to create space between the prostate and rectum before prostate radiotherapy (RT). This biodegradable hydrogel was not available in the Czech Republic until 2019. We present our first experience as a new established SpaceOAR® centre. We namely focused on technical difficulties with a new procedure and possible medical complications. **Methods:** We injected SpaceOAR® to 58 patients indicated for prostate RT due to prostate cancer. Prospectively and retrospectively, we monitored the learning curve and complication rate and we assessed the feasibility as an out-patient procedure in the Czech medical environment. **Results:** The procedure is technically feasible as an out-patient procedure in a urological office. The learning curve with reasonable ultrasound experience and adequate equipment is acceptably short. The number of complications which might be associated with hydrogel injection was very low, with one exception in our centre – ulceration of the rectum. **Conclusion:** SpaceOAR® injection is a minimally invasive out-patient procedure with expected minimum complications and it is easy to learn.

Key words

prostate cancer – radiotherapy – rectal protection – spaceOAR hydrogel system

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Novotný
Urosanté – urologická
a andrologická klinika
Želetavská 5
140 00 Praha 4
e-mail: tomas.novotny@urosante.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 8. 2020

Přijato/Accepted: 15. 9. 2020

doi: 10.48095/ccko2020440

Úvod

Karcinom prostaty (CaP) představuje nejčastější nádorové onemocnění u mužů a je spojen s významnou morbiditou a mortalitou. V roce 2018 bylo na celém světě diagnostikováno přibližně 1,8 mil. nových případů, což představuje 13 % všech nádorů u mužů. CaP byl v roce 2018 pátou nejčastější příčinou úmrtí u mužů na nádorové onemocnění s celkovým odhadovaným počtem úmrtí 358 989 osob, tj. 6,7 % všech úmrtí na nádorové onemocnění u mužů [1]. Základní terapii lokalizovaného či lokálně pokročilého CaP vždy představovaly dvě léčebné modalitativy – chirurgická léčba a radioterapie (RT). Je nezpochybnitelné, že nemůžeme porovnávat výsledky chirurgické léčby z konce 80. či počátku 90. let, a stejně tak nemůžeme porovnávat výsledky radioterapie, neboť obě metody za posledních 30 let zaznamenaly radikální proměnu. Otevřená radikální prostatektomie se proměnila v nervy šetřící radikální prostatektomii s přechodem k laparoskopii a dále k robotické chirurgii. Kobaltové zářiče byly nahrazeny lineárními urychlovači s přechodem od konformní RT k RT s modulovanou intenzitou (intensity modulated RT – IMRT) a dále k obrazem řízené RT (image-guided RT – IGRT). Začaly se používat i nestandardní metody RT, jako protonové zářiče a stereotaxe.

Syndikus et al v roce 2010 publikovali výsledky studie pozdní gastrointestinální toxicity u konformní RT pro CaP (843 pacientů ozařovaných v letech 1998–2001). Kumulativní incidence při pětiletém sledování pro gastrointestinální toxicitu II. stupně dle Radiation Therapy Oncology Group byla 24, resp. 33 % (64, resp. 74 Gy) [2]. Novější metody RT, jako IMRT a IGRT, umožnily cílenou léčbu s maximalizací dávky a minimalizací okrajů. Zcela novátorským přístupem v porovnání se všemi předchozími metodami byla snaha o oddálení stěny rektu od prostaty. Anatomické uspořádání pánevních orgánů, kdy Denonvilliersova fascie odděluje močový měchýř a prostatu se semennými váčky od rektu, představuje zcela ideální prostor, snadno transperineálně přístupný pro aplikaci biodegradabilních materiálů, které jsou schopny zajistit zvět-

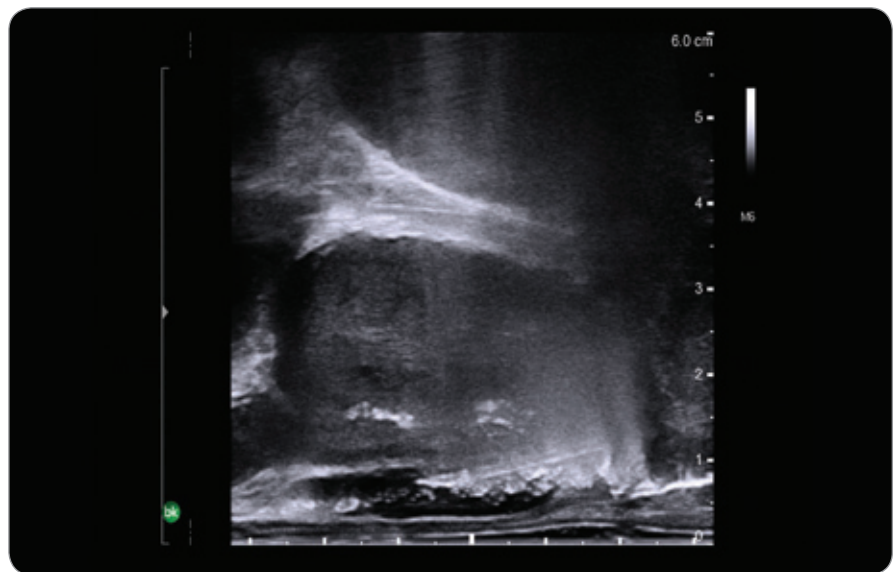
šení vzdálenosti mezi zadní stěnou prostaty a přední plochou rektu. Syntetický polyethylenglykol hydrogel je v současnosti schválen úřadem Food and Drug Administration (FDA) pro použití při léčbě CaP [3]. Naší snahou bylo nabídnout tuto možnost českým pacientům s CaP indikovaným k RT, ověřit proveditelnost výkonu na ambulantním pracovišti a zhodnotit dobu osvojení vlastního výkonu (tzv. learning curve) a množství případných komplikací v nově vzniklém centru, které bude tuto inovativní metodu poskytovat.

Metoda

Aplikace periprostatického hydrogelu SpaceOAR® probíhala na našem pracovišti od 10/2019 po získání veškerých formálních, administrativních a legislativních náležitostí, tak jak je popsáno v doporučení výrobce [4], a po proškolení a certifikaci personálu. Všichni naši pacienti podstoupili zákrok ambulantně v lokální anestezii 1% mesocainem v podobě periprostatického a perineálního bloku potencionovaného analgosedací, ve spolupráci s přítomným anesteziologem. Jako antibiotická profylaxe byl použit gentamycin 160–240 mg i. v. dle hmotnosti a renálních parametrů pacienta. Aplikace byla prováděna transperineálně v litotomické poloze na urogynekologickém křesle za využití aplikačního jednorázového setu dodaného výrobcem.

Ultrasonografická kontrola vpichu, hydrodistenze mezi Denonvilliersovou fascií a přední stěnou rektu a vlastní aplikace hydrogelu (obr. 1) byly zajištěny biplanární transrektální sondou ultrazvukového přístroje bkSpecto (BK Medical System, Dánsko). V případě, že radioterapeutu bylo indikováno zavedení zlatých zrn pro následnou RT, bylo toto provedeno najednou společně s aplikací hydrogelu. Po výkonu byli pacienti po 30–60min observaci sestrou propuštěni s doprovodem do domácí péče.

Po získání certifikace personálu k aplikaci SpaceOAR® byl sestaven informovaný souhlas k výkonu, který pacienti před vlastním provedením podepsali. S ohledem na charakteristiku biodegradability hydrogelu SpaceOAR® bylo pro všechny pacienty zajištěno kontrolní CT/MRI (obr. 2) v následujících 2–4 týdnech po proběhlém výkonu s navazující RT. Tato byla plánována v následujících cca 3–4 měsících. Gel se vstřebává lineárně v prvních 5 měsících od aplikace, kdy 3 měsíce po aplikaci je na kontrolních CT/MRI patrné 90 % původního materiálu, v 5. měsíci 70–80 % a po půl roce je reziduum hydrogelu mezi 10–20 % původní hmoty [5]. Z tohoto důvodu všichni pacienti byli indikováni k RT mezi 1. a 4. měsícem od aplikace. Celkem aplikaci hydrogelu SpaceOAR® podstoupilo 58 pacientů a následnou RT 56 pacientů.



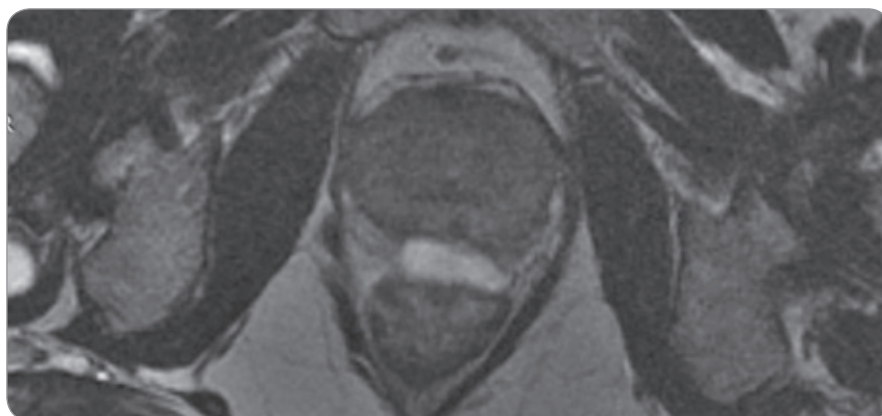
Obr. 1. Sonografická kontrola transperineálního vpichu do prostoru mezi přední stěnu rektu a Denonvilliersovu fascií před aplikací hydrogelu.

Charakteristika souboru a výsledky

Od 10/2019 do 5/2020 jsme na našem pracovišti aplikovali SpaceOAR® celkem 58 pacientům s CaP. Průměrný věk mužů byl 65 let (rozmezí 49–82 let). Průměrná vstupní hodnota PSA u pacientů souboru byla 13,6 ng/ml s mediánem 7,7 ng/ml (rozmezí 2,1–94,0 ng/ml). Diferenciace tumoru dle jehlové biopsie byla v souboru zastoupena následovně: u 1 pacienta bylo Gleasonovo skóre (GS) stanoveno na 2 + 3, 23 pacientů, tj. 39,7 %, mělo GS 3 + 3, 14 pacientů (24,1 %) GS 3 + 4, 8 pacientů (13,8 %) GS 4 + 3, 7 pacientů (12 %) GS 4 + 4, 2 pacienti GS 4 + 5, 1 pacient GS 5 + 4 a u 2 mužů GS nebylo stanoveno. U 54 pacientů (93,1 %) se jednalo o lokalizovaný či lokálně pokročilý CaP, u 4 pacientů v našem souboru již před zahájením RT bylo popsáno lymfatické či metastatické postižení.

Průměrné oddálení přední stěny rektu od prostaty po aplikaci bylo 12,3 mm s mediánem 13 mm. Měřeno dle ultrasonografického nálezu, po ukončení aplikace hydrogelu v sagitální a transversální rovině. Výsledná hodnota byla průměrem obou hodnot (obr. 3a, b).

V našem souboru pacientů jsme zaznamenali komplikace velmi sporadicky. Mezi velmi časnými komplikacemi jsme zařadili obtíže, které se objevily v průběhu 5 dní po aplikaci perirektálního hydrogelu. U dvou pacientů došlo k subjektivnímu zhoršení mikce ve smyslu dysurií bez rozvoje retence, u dalších dvou



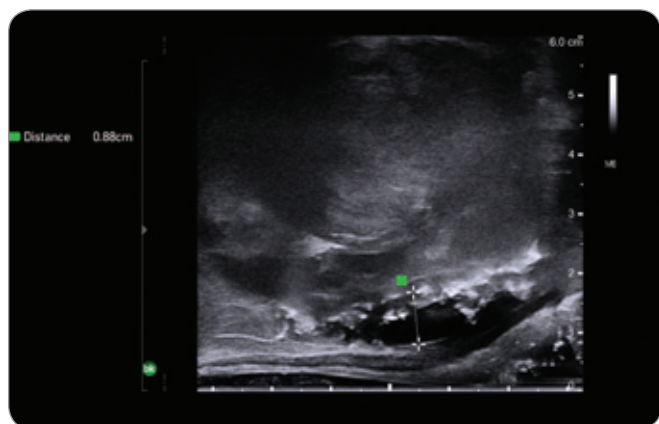
Obr. 2. Magnetická rezonance provedená 4 týdny po aplikaci SpaceOAR®, je dobře patrné oddálení přední stěny rektu od zadní stěny prostaty injikovaným hydrogelem.

pacientů přetrvávaly bolesti v oblasti hráze vyžadující p. o. analgetickou terapii a jeden pacient udával pocit tlaku v konečníku spojený s pocitem nedokonalého vyprázdnění při defekaci. Po proběhlé RT jsme zaznamenali u našich pacientů pouze dvě komplikace vázané na postižení rektu. U jednoho pacienta se jednorázově objevila krev a hlen ve stolici bez jiné klinické symptomatologie. U jiného pacienta, který podstoupil RT protonovým zářením v podobě 5 frakcí s měsíčním odstupem od aplikace SpaceOAR®, se přibližně 6 týdnů od proběhlé RT objevily bolesti v konečníku, odchod hlenu a pánevní bolesti. Stav byl hodnocen jako postradiační proktitis. Pro progresi obtíží bylo indikováno kolonoskopické vyšetření, kde byla verifikována ulcerózní léze přední stěny rektu (obr. 4). S ohledem na výji-

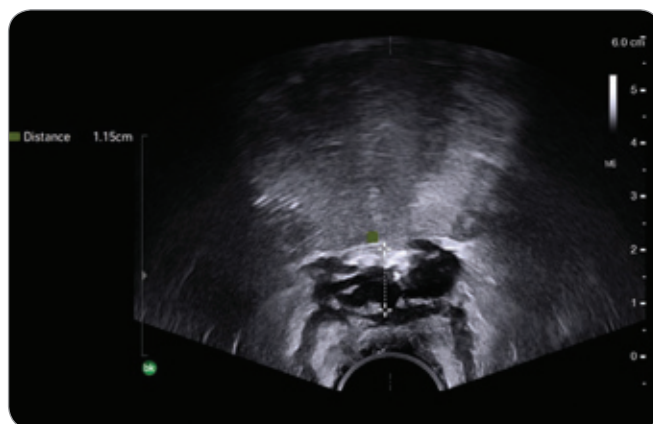
mečnost komplikace byl kontaktován Dr. Paul Nguyen (profesor radiační onkologie, Harvard Medical School), radioterapeut s největším souborem pacientů s perirektálním hydrogelem. Na základě osobní komunikace byl zvolen konzervativní terapeutický přístup. Při kontrolní kolonoskopii s odstupem 3 měsíců již ulcerózní léze nebyla verifikována a pacient byl bez subjektivních obtíží.

Diskuze

Novější metody RT, jako IMRT a IGRT, umožnily cílenou léčbu s maximalizací dávky a minimalizací okrajů. Tyto nové technologie minimalizují dávku přilehlým orgánům s výjimkou neurovaskulárních svazků a přední stěny rektu. Vzhledem k všeobecně známému faktu, že zvýšení radiační dávky vede k zlepšení terapeutických výsledků, je hlavním limitu-



Obr. 3a. Měření vzdálenosti mezi přední stěnou rektu a zadní částí prostaty v sagitální rovině po aplikaci SpaceOAR® za využití biplanární transrektální sondy.



Obr. 3b. Měření vzdálenosti mezi přední stěnou rektu a zadní částí prostaty v transversální rovině po aplikaci SpaceOAR® za využití biplanární transrektální sondy.



Obr. 4. Ulcerózní léze na přední straně rektu po aplikaci SpaceOAR® a následně proběhlé radioterapie.

jícím faktorem pro RT tolerance přilehlých tkání [6]. Z tohoto pohledu přední strana rektu představuje hlavní limitaci pro terapeutickou dávku při RT pro CaP. I přes výraznou modernizaci a zavedení nových technologií incidence pozdní toxicity ≥ 2 . stupně u terminální části gastrointestinálního traktu (GIT) není zcela zanedbatelná. Z nejčastěji citovaných publikací je např. možné zmínit práci Vargase et al, kdy při využití IGRT a dávce 75,6 Gy byla kumulativní incidence toxicity ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT 20 % [7]. Pollack et al ve své práci z roku 2013 při využití IMRT a dávce 76 Gy, resp. 70,2 Gy (konvenční, resp. hypofrakční) uvádějí pozdní toxicitu ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT cca u 23, resp. 18 % pacientů [8]. Další práce z roku 2016 a 2018 již při využití třídimenzionální IMRT udávají kumulativní incidenci pozdní toxicity ≥ 2 . stupně pro terminální část GIT 14 a 22 %, resp. 20 a 37 % v závislosti na terapeutické dávce a algoritmu frakcionace [9,10]. S ohledem na tyto ne zcela uspokojivé výsledky probíhala dále snaha o optimalizaci zaměření cílového orgánu – stereotaxe – a stejně tak snaha o zabránění pohybu prostaty během vlastní RT. Průkopníkem ve využití tzv. endorektálních balonů o objemu 60–100 ml byl D'Amico, který své výsledky publikoval v roce 2001 [11]. Zcela novátorským přístupem v porovnání se všemi předchozími metodami, kdy bylo maximální snahou dokonalé zaměření objemu prostaty s minimálními okraji, změna frakcionování jednotlivých dávek, snaha o zamezení pohybu pánevních orgánů v důsledku peristaltiky a naplnění ampuly rektu výše zmíněnými endorektál-

ními balonovými katetry a snaha o standardizaci uložení pánevních orgánů daná naplněností močového měchýře a případně klizmatem, byla snaha o oddálení stěny rektu od prostaty. Jako jeden z prvních materiálů byla úspěšně použita medicínsky enormně oblíbená hyaluronová kyselina [12]. Dále byla zkoušena celá řada biodegradabilních materiálů, jako např. lidský kolagen, biodegradabilní balony a v neposlední řadě syntetický polyethylenglykol hydrogel. Posledně jmenovaný je v současnosti schválen FDA pro použití při léčbě CaP [3]. Nejdůležitějšími pracemi pro certifikaci FDA byly dlouhodobé studie, a to zejména práce Hamstry et al z roku 2017 [13]. V uvedené multicentrické jednostranně zaslepené studii se autorům podařilo randomizovat 222 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin v poměru 2 : 1 ve prospěch polyethylenglykol hydrogelu (SpaceOAR® system, Augmenix Inc., Bedford, MA, USA). Terapeutická dávka prostaty a semenných váčků (pokud bylo indikováno) byla u všech pacientů ve studii 79,2 Gy při frakcích 1,8 Gy. Po tříletém sledování radiační toxicita stupně ≥ 1 pro rektum poklesla o 75 % u pacientů se SpaceOAR® a stupeň ≥ 2 nebyl u této skupiny vůbec zastoupen, oproti tomu v kontrolní skupině se stupeň ≥ 2 vyskytl v 6 % případů. U pacientů, kterým byl aplikován SpaceOAR® před radioterapií, nedošlo ke zhoršení skóre gastrointestinální kvality života oproti pacientům v kontrolní skupině, kde byl pokles zcela jednoznačný. Tyto výsledky byly potvrzeny v práci Seymoura et al [14], který hodnotil gastrointestinální toxicitu a kvalitu života 380 mužů po radioterapii pro CaP v pětiletém sledování. Zastoupení pacientů bylo obdobně jako v předchozí studii v poměru 2 : 1 ve prospěch SpaceOAR®. Studie velmi jednoznačně prokázala, že i po pětiletém odstupu od proběhlé radioterapie u pacientů s aplikovaným hydrogelem zůstává kvalita života, co se týče gastrointestinální toxicity, bez alterace. Použití SpaceOAR® vedlo k menšímu počtu urgentních defekací ($p = 0,002$), zmenšení počtu stolic ($p = 0,009$), zmenšení urgencí ($p = 0,007$) oproti kontrolní skupině.

V našem souboru, s ohledem na nedostatečnou dobu sledování od proběhlé

RT, jsme nebyli schopni hodnotit postradiační GIT toxicitu, tak jako uvádějí studie zmíněné výše [8,9]. Hlavním cílem naší práce bylo ověření proveditelnosti aplikace hydrogelu SpaceOAR® na ambulantním pracovišti a zhodnocení případných komplikací spojených s výkonem. Z urologického hlediska je výkon velmi dobře zvládnutelný s minimem medicínských komplikací. Jak vyplynulo z osobní komunikace s Dr. P. Nguyenem, zásadní komplikace v našem souboru je výše zmíněná ulcerózní léze rektu. Tento problém je v publikovaných souborech uváděn zcela výjimečně [15,16] a s největší pravděpodobností bude způsoben nikoliv pouze aplikací hydrogelu jako takového, ale i některými skrytými faktory, které nebyly před aplikací bezpečně odhaleny či diagnostikovány (zánětlivé onemocnění rektu?)

Závěr

Transperineální aplikace SpaceOAR® je technicky pro urologa s ultrasonografickými zkušenostmi a při adekvátním přístrojovém vybavení velmi snadno zvládnutelný ambulantní zákrok s poměrně krátkou dobou osvojení techniky výkonu a s minimálním počtem komplikací. V podmínkách české legislativy a systému zdravotní péče hlavní úskalí představuje finanční úhrada vlastního zákroku.

Literatura

1. Global Cancer Observatory 2018 [online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Syndikus I, Morgan RC, Sydes RM et al. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: Results from the UK medical research council RT01 trial (ISRCTN4772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 773–783. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.052.
3. Serrano AN, Klamann SN, Anscher MS. Reducing rectal injury in men receiving prostate cancer radiation therapy: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 339–350. doi: 10.2147/CMAR.S118781.
4. http://www.spaceoar.com/assets/LCN-80-3101-001-Rev-C_SpaceOAR-System-10mL-IFU-CAN.pdf
5. Mariados N, Sylvester J, Shah D et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(5): 971–977. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030.
6. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 109–122. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y.
7. Vargas C, Martinez A, Kestin LL et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1297–1308. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.052.
8. Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3860–3868. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1972.
9. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2325–2332. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448.
10. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ et al. Patient-reported urinary, bowel, and sexual function after hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: results from a randomized trial. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(6): 558–567. doi: 10.1097/COC.0000000000000325.
11. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. A practical method to achieve prostate immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1431–1436. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02663-3.
12. Prada PJ, Gonzalez H, Menéndez C et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy* 2009; 8(2): 210–217. doi: 10.1016/j.brachy.2008.11.010.
13. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(5): 976–985. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024.
14. Seymour ZA, Hamstra DA, Daignault-Newton S et al. Long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without rectal hydrogel spacer: a pooled prospective evaluation of bowel-associated quality of life. [in press]. *BJU Int* 2020; doi: 10.1111/bju.15097.
15. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D et al. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol* 2019; 33(10): 868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.
16. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, et al. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database. *J Endourol* 2019; 33: 868–871. doi: 10.1089/end.2019.0431.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 10. a 24. 11. 2020 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.