



Praca poglądowa/Review paper

Rak prostaty - jaką metodą powinniśmy leczyć naszych pacjentów

Prostate cancer – what is the best therapy we should treat our patients with

Monika Włodek¹

¹Zakład Radioterapii I z Izłą Przyjęć Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Rak gruczołu krokowego wciąż stanowi poważny problem współczesnego świata. Podczas 36 konferencji ESTRO podjęto próbę określenia, jaka terapia jest najlepsza dla pacjentów cierpiących z powodu tego nowotworu. Szczególną uwagę zwrócono na prawidłowe określenie stopnia zaawansowania choroby – według European Association of Urology (EAU) - co przyczynia się na późniejszym etapie do zastosowania właściwej terapii. Podjęto także temat hipofrakcjonacji, a także zwrócono uwagę na możliwość zastosowania spacer'ów umożliwiających ochronienie zdrowych tkanek w trakcie radioterapii.

Abstract

Prostate cancer is still a serious problem in the modern world. During the 36th ESTRO conference an attempt was made to determine which therapy is the best for patients suffering from this disease. Particular attention has been paid to the correct determination of the stage of the disease - according to the European Association of Urology (EAU) - which is the basis to treat patients in a proper way. The attention was also paid to the use of hypofractionation and spacers used to healthy tissues protection.

Słowa kluczowe: rak prostaty, hipofrakcjonacja, spacery

Keywords: prostate cancer, hypofractionation, spacers

Adres do korespondencji

Monika Włodek

Zakład Radioterapii I z Izłą,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

e-mail: niemonika@interia.pl

Wprowadzenie

Mimo ciągłego rozwoju medycyny, choroby nowotworowe wciąż stanowią znaczący problem na całym świecie. Obecnie z jednym z największych problemów jest rak gruczołu krokowego, który na terenie Europy jest najczęstszym nowotworem litym rozpoznawanym wśród mężczyzn. Częstotliwość jego występowania wynosi aż 214 przypadków na 1000. Równocześnie choroba ta jest drugą co do częstości przyczyną zgonów spowodowanych chorobą nowotworową wśród mężczyzn. Jest to zazwyczaj choroba dotykająca starszych pacjentów (w 7 i 8 dekadzie życia), dlatego też jest to istotny problem medyczny w krajach rozwiniętych, gdzie średnia długość życia uległa wydłużeniu.[1]

„Focus on prostate cancer: what is the best radiotherapy we need to treat our patients with” czyli próba znalezienia odpowiedzi, która z metod leczenia jest najlepsza dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, to temat jednego z sympozjów prezentowanych w trakcie konferencji zorganizowanej w Wiedniu w dniach 9-5.05.2017 przez European Society for Radiotherapy and Oncology - ESTRO. Mimo postępów jakie poczyniła medycyna w przypadku terapii chorób nowotworowych, nie ustają poszukiwania co raz to nowych metod leczenia. Dąży się do optymalizacji metod leczenia, tak aby były one efektywne, ale jednocześnie bezpieczne i komfortowe dla pacjentów. Tak też jest w przypadku raka gruczołu krokowego, który jest drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn. Prowadzonych jest wiele badań, mających na celu określenie najefektywniejszej, a jednocześnie bezpiecznej i niosącej ze sobą jak najmniej niedogodności dla pacjenta, metody radioterapii.

Cel

Celem naukowym projektu jest przeprowadzenie analizy naukowej stanu wiedzy w zakresie zagadnień dotyczących radioterapii raka stercza – próba określenia, która z metod radioterapii jest najbardziej korzystna dla pacjenta oraz ocena zasadności hipofrakcjonacji, a także ukazanie możliwości zastosowania *spacerów* w przypadku radioterapii raka prostaty na podstawie doniesień z konferencji ESTRO 36 odbywającej się w Wiedniu.

Dyskusja

Przez ostatnie dwadzieścia lat rozumienie natury raka prostaty uległo znacznej zmianie. W trakcie wykładów dotyczących raka prostaty, szczególną uwagę zwrócono na prawidłową ocenę zaawansowania choroby. Przy tak wielu dostępnych metodach terapii, odpowiednia ocena stanu pacjenta jest kluczowa. Według NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), w celu prawidłowej oceny stanu pacjenta, należy wziąć pod uwagę wiele czynników. Pierwszą, najprostszą procedurą jest badanie *per rectum*, dzięki której możliwe jest zbadanie wielkości i faktury prostaty. Kolejnym badaniem jest pomiar stężenia PSA (Prostate Specific Antigen). Należy jednak pamiętać, że pewną informację o istnieniu nowotworu można uzyskać jedynie po przeprowadzeniu badania histopatologicznego wycinków prostaty, pobranych na drodze biopsji. [1] Skala Gleasona (Gleason score - Gl.s.) jest najczęściej stosowanym systemem w przypadku oceny stopnia złośliwości raka stercza. Skala ukazuje złośliwość w zakresie od 2 do 10, gdzie 10 oznacza największą złośliwość. Chcąc określić złośliwość za pomocą tej skali należy zsumować punkty dwóch dominujących typów złośliwości w badanym guzie (od 1 do 5). [2,3] Na podstawie oszacowanej wartości w skali Gleasona (Gleason score – Gl.s.) możliwe jest przyporządkowanie pacjentów do określonych grup – Grade Groups. Metoda ta pomaga w we wdrożeniu odpowiedniego postępowania.

Grade Groups	
1	Gleason score 6 or less Gleason pattern 1+3, 2+3, 3+3
2	Gleason score 7 Gleason pattern 3+4

3	Gleason score 7 Gleason pattern 4+3
4	Gleason score 8 Gleason pattern 4+4, 3+5, 5+3
5	Gleason score 9 or 10 Gleason pattern 4+5, 5+4, 5+5

Tabela 1. Kwalifikacja do grup zaawansowania wg *National Comprehensive Cancer Network*

Ponadto istotna jest ocena stopnia zaawansowania choroby – wg skali TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), która pozwala na określenie miejsc, w których choroba już się rozwija. [1]

Przy pomocy powyższych czynników można zakwalifikować chorych do odpowiednich grup ryzyka. Dopiero prawidłowa ocena stanu zaawansowania choroby, ale również stanu ogólnego pacjenta, pozwala na prawidłowe dobranie schematu leczenia.

Zwrócono uwagę na ograniczenia jakie ze sobą niesie kwalifikacja do zabiegu biopsji prostaty pod kontrolą USG u pacjentów z podwyższonym poziomem PSA. Wykazano, użycie multiparametrycznego rezonansu magnetycznego (MP-MRI) na etapie określania zaawansowania choroby, skutkowałoby tym, że aż 27% pacjentów zakwalifikowanych do biopsji pod kontrolą USG (TRUS – *TransRectalUltraSonography*), mogła uniknąć tego niekomfortowego badania, które jest inwazyjne i niesie ze sobą ryzyko powikłań w postaci infekcji, krwawienia i bólu.

Wykazano również, że jeśli pacjenci zostaliby skierowani na biopsję dopiero po wstępnym określeniu stanu za pomocą rezonansu, to wykrytych zostałoby aż o 18% więcej przypadków istotnego klinicznie raka prostaty niż w przypadku przeprowadzenia biopsji w pierwszej kolejności. Zastosowanie MP-MRI może zatem zwiększyć wykrywalność klinicznie istotnego raka prostaty.[4]

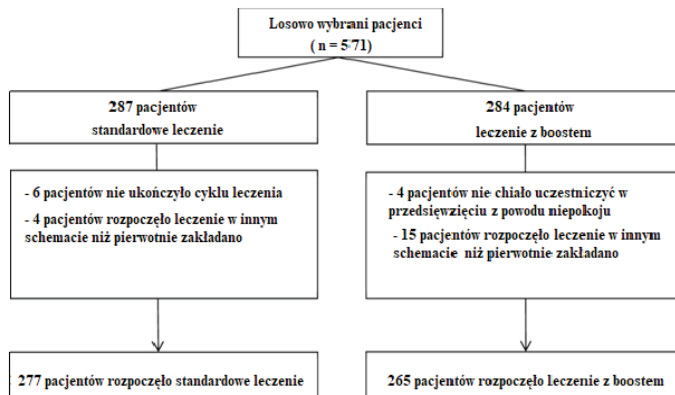
Postęp technologiczny w planowaniu leczenia, a także w samym sposobie dostarczania wiązek promieniowania do guza, pozwala na co raz dokładniejsze napromienianie obszarów z niewielkim marginesem zdrowych tkanek. W sposób bezpieczny podawane są wysokie dawki promieniowania jonizującego w krótkim czasie. Również w przypadku raka prostaty taki sposób postępowania okazał się być korzystny, a uzasadnieniem stosowania wyższych dawek w przypadku raka stercza jest fakt, iż nowotwór prostaty rozwija się powoli. Komórki nowotworowe w przypadku tej choroby proliferują powoli i wykazują dużą wrażliwość na zmianę wielkości dawki. [5]

Hipofrakcjonacja stała się alternatywą dla konwencjonalnej radioterapii raka stercza. Wiele randomizowanych badań dowiodło jej bezpieczeństwa i skuteczności. Ponadto ekstremalne zwiększanie dawek w przypadku SBRT lub brachyterapii HDR zyskuje coraz więcej zwolenników.[6]

Ważnym tematem poruszonym podczas konferencji ESTRO36 były hipofrakcjonacja w przypadku raka prostaty. Przedstawiono wyniki badań przedstawiających efekty poddawania pacjentów radioterapii hipofrakcjonowanej techniką IMRT, z zastosowaniem weryfikacji pozycji na podstawie wcześniej wszczepionych znaczników. Zauważono, że w przypadku mężczyzn, którym została podana dawka całkowita 78Gy (2Gy na frakcję), u 35% pacjentów, w ciągu kolejnych 5 lat, stwierdzono wznowę biochemiczną. [7]

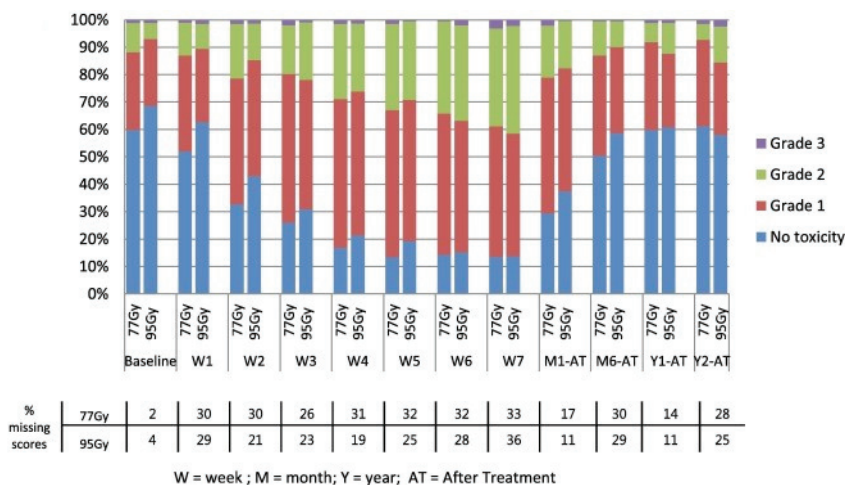
Do randomizowanego badania (FLAME - *Investigate the Benefit of a Focal Lesion Ablative Microboost in Prostate Cancer*) między wrześniem 2009r. a styczniem 2015r. zakwalifikowanych zostało losowo wybranych 571 mężczyzn ze stwierdzonym rakiem gruczołu krokowego o średnim i wysokim ryzyku progresji. 66% mężczyzn przechodziło również hormonoterapię. Pacjentów poddano napromienianiu techniką IMRT, z zastosowaniem weryfikacji pozycji na podstawie znaczników. Ogół pacjentów podzielono na dwie grupy. Jedna z nich otrzymywała na całą prostatę dawkę całkowitą 77Gy w 35 frakcjach (2,2Gy/ frakcję, 5 razy

w tygodniu). Druga grupa także otrzymała radioterapię w wyżej opisanym schemacie, jednak dodatkowo na makroskopowo widoczny guz został podany boost aż do osiągnięcia dawki całkowitej 95Gy - 35 frakcji (2,7Gy/frakcję, 5 razy w tygodniu).[7]

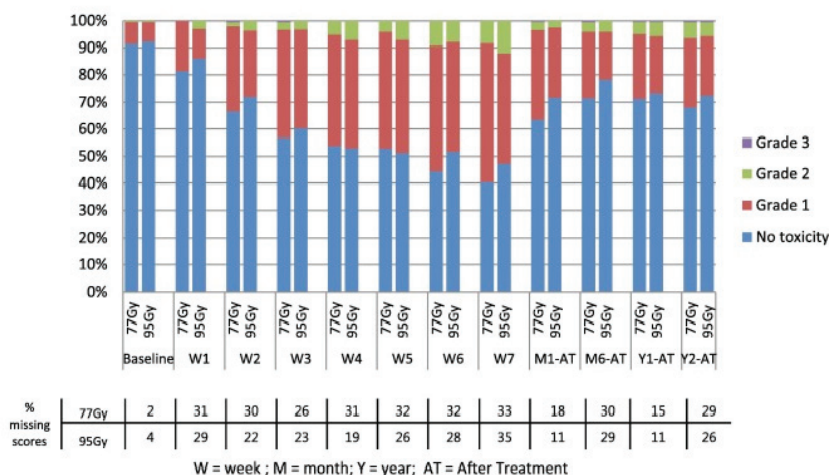


Ryc. 1. Podział badanej grupy pacjentów. [8]

Kontrolowano toksyczność leczenia w trakcie terapii, a także 2 lata po jej zakończeniu. Skutki uboczne, zarówno ze strony układu pokarmowego, jak i moczowo-płciowego, zastrzały się w trakcie trwania terapii, natomiast po jej zakończeniu ustępowały, co przedstawiają poniższe wykresy.



Wykres 1. Toksyczność leczenia – układ moczowo płciowy. [8]



Wykres 2. Toksyczność leczenia – układ pokarmowy. [8]

Ostre odczyny popromienne (występujące w trakcie radioterapii) ze strony układu pokarmowego, w grupie otrzymującej standardowe leczenie, zaobserwowano u 10,1% pacjentów. Natomiast w grupie otrzymującej dodatkowy boost takie odczyny zaobserwowano u 14,8% chorych. W przypadku układu moczowo płciowego wynosiło to kolejno 46,0% i 42,3%. Późne odczyny (występujące od 1 miesiąca do 2 lat po radioterapii) ze strony układu pokarmowego zanotowano u 11,1% chorych z grupy standardowej i u 10,2% osób otrzymujących boost. Ze strony układu moczowo – płciowego wynosiło to kolejno 22,6% i 27,1%. Na podstawie analizy danych stwierdzono, iż różnice w natężeniu odczynów popromiennych w obu grupach nie są znaczące statystycznie, w związku z czym podniesienie dawki w obszarze samego guza do 95Gy jest metodą bezpieczną.

Szukając najlepszej metody radioterapii w przypadku raka prostaty, zwrócono również uwagę na brachyterapię. Badano wpływ wysokiej dawki w brachyterapii jako jedynego leczenia zlokalizowanego raka gruczołu krokowego. Między marcem 2004 a styczniem 2008 terapii poddano 351 pacjentów. W każdym przypadku protokół wyglądał tak samo - podano dawkę całkowitą 38Gy przeprowadzając dwie implantacje źródłami irydu (^{192}Ir) - 9,5Gy w dwóch frakcjach w odstępie 14 dni (łącznie 4 frakcje). [9]

Acute toxicity		
Grade	Gastrointestinal	Genitourinary
1	55 (15,7%)	169 (48,1%)
2	6 (1,7%)	58 (16,5%)
3	0%	17 (4,8%)
4	0%	0%
5	0%	0%

Tabela 3. Wczesne odczyny ze strony układów pokarmowego i moczowo-płciowego. [9]

Late toxicity (Genitourinary)					
Grade	Frequency/ Urgency	Dysuria	Incontinence	Retention	Errectile dysfunction
1	105 (29,9%)	17 (4,8%)	30 (8,6%)	59 (16,8%)	85 (24,2%)
2	17 (4,8%)	4 (1,1%)	18 (5,1%)	19 (5,4%)	55 (15,7%)
3	2 (0,6%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	7 (2,0%)	58 (16,5%)
4	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 4. Późne odczyny ze strony układu moczowo-płciowego. [9]

Toxicity (Gastrointestinal - rectum)			
Grade	Pain	Mucositis/Necrosis	Diarrhea
1	7 (2,0%)	0%	0%
2	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0%
3	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0%
4	0%	0%	0%

Tabela 5. Późne odczyny ze strony odbyticy. [9]

Do czasu zakończenia analizy pacjenci dostarczali kwestionariusze opisujące ich samopoczucie. Ostatnie kwestionariusze zwróciły 344 osoby (98%), 7 osób (2%) zmarło przed zakończeniem badania.

Na podstawie analizy informacji o toksyczności przeprowadzonej terapii potwierdzono, że

brachyterapia HDR jest bezpieczną, samodzielną terapią w przypadku zlokalizowanego raka stercza. [9]

Chcąc korzystać z hipofrakcjonacji w przypadku nowotworu stercza konieczne jest położenie dużego nacisku na kontrolę położenia narządu w trakcie terapii oraz na ochronę narządów krytycznych. Prostata położona jest poniżej pęcherza moczowego, natomiast tylna jej część przylega do odbytnicy. Umieszczenie to sprawia, że jest narządem ruchomym, a wpływ na ową ruchomość ma wypełnienie pęcherza i odbytnicy. Ze względu na duży wpływ obu tych czynników na położenie prostaty, niezbędne jest zastosowanie odpowiednich, odtwarzalnych protokołów przygotowania pacjenta. Metodą stabilizacji prostaty, a przy tym ochrony pęcherza i odbytnicy, jest również aplikacja tzw. *spacerów* (ang. *odstępnik*). Są to przedmioty wykonane z materiałów biodegradowalnych oraz w pełni biokompatybilnych - hydrożelu, kwasu hialuronowego lub kolagenu. Zadaniem *spacerów* jest zwiększenie odległości między prostatą, a ścianą odbytnicy, co przyczynia się do znacznej redukcji wysokich dawek w odbytnicy. Stabilność *spacerów* w trakcie całego procesu radioterapii jest niewątpliwą zaletą. Ponadto są one bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów, a efekty uboczne są niezwykle rzadkie. Aplikacja odbywa się w znieczuleniu ogólnym pod kontrolą USG, dzięki czemu możliwe jest dokładne umiejscowienie *spacer'a* w odpowiednim miejscu. Mimo, że procedura jest inwazyjna – wymaga naruszenia ciągłości tkanek poprzez przekłucie igłą, to korzyści jakie można uzyskać są zadowalające. [10]

Characteristic	PEG Hydrogel	Hyaluronic Acid	Collagen	Ballons
Biocompatibility	excellent	+/-	+/-	excellent
Needle (mm) -implantation	~1,3mm	~1,5mm	~1,3mm	2-3mm
Invasivness (implantation)	+	+	+	++
In situ corrections	No	No	No	Yes
Shape	Correctable	Correctable	Correctable	Not correctable
Quantity injected	10ml	3-10ml	20ml	Variable
Prostate-rectum distance	7-10mm	8-20mm	13mm	19mm
Relative rectal dose reduction	46%-61%	84%	>50%	>50%
Stability	Good	Good	Good	Good
Radiation tolerance	Yes	Yes	Yes	Yes
Elimination time	3-6 months	12 months	6-12 months	3-6 months

Tabela 6. Parametry materiałów stosowanych jako *spacery*. [11]

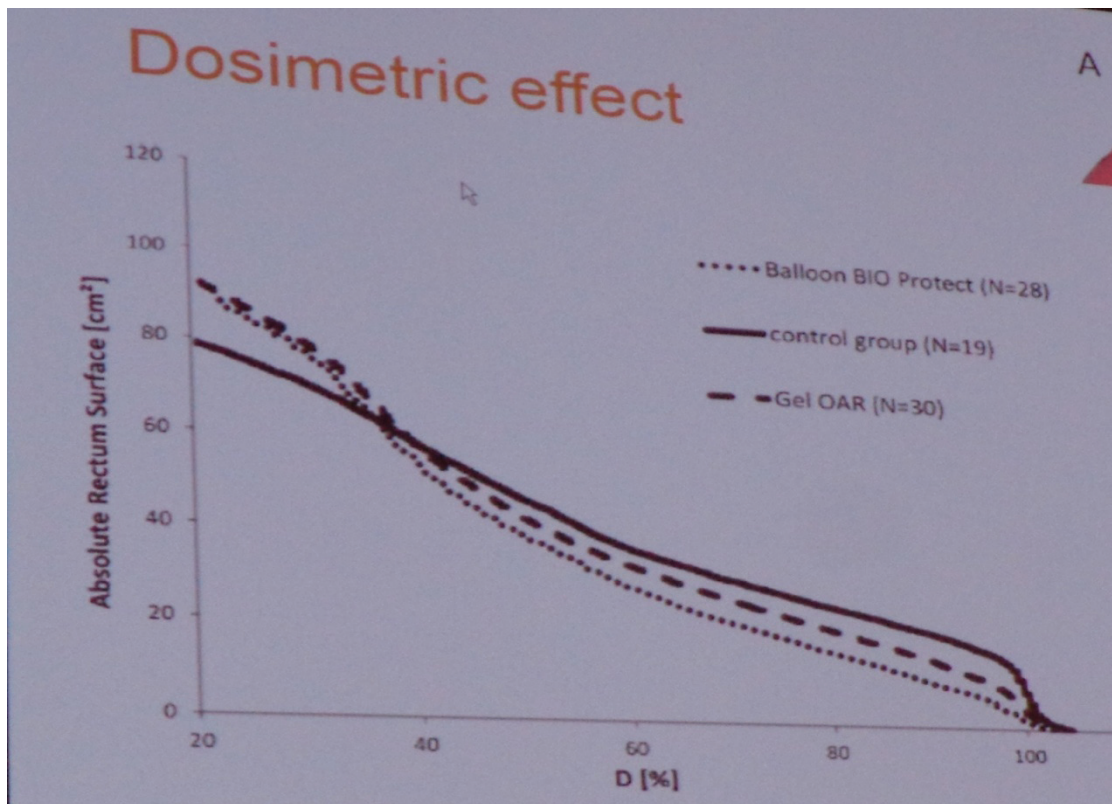
Wnioski

W przypadku leczenia raka gruczołu krokowego niezwykle ważną rolę odgrywa prawidłowe zakwalifikowanie pacjenta do grupy ryzyka. Zaawansowanie choroby, wiek, a także stan ogólny pacjenta odgrywa kluczową rolę w momencie podejmowania decyzji o leczeniu.

Ze względu na swoją biologię, rak gruczołu krokowego bardzo dobrze reaguje na wysokie dawki promieniowania. Eskalacja dawki realizowana w sposób racjonalny i bezpieczny przynosi wiele korzyści.

Postęp w metodach leczenia niesie za sobą rozwój technik unieruchomienia. Oprócz zastosowania standardowych protokołów przygotowania pacjenta z rakiem prostaty do terapii, zastosowanie znalazło innowacyjne zastosowanie substancji takich jak kwas hialuronowy, hydrożel, kolagen czy balon doodbytnicy.

Właściwa aplikacja wyżej wymienionych substancji do tkanek pozwala na stabilniejsze unieruchomienie prostaty w trakcie sesji napromieniania, a co za tym idzie tkanki zdrowe są chronione w lepszy sposób, a pozycja prostaty jest odtwarzalna.



Ryc. 2. Efekt dozymetryczny uzyskiwany przy zastosowaniu spacerów.[10]

Piśmiennictwo/References

- [1] NCCN Guidelines for Patients, Prostate Cancer 2019. www.nccn.org
- [2] Guidelines on Prostate Cancer. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni
- [3] What are the best ingredients to deliver the optima radiotherapy for prostate cancer. V. Khool, Royal Marsden Hospital Trust & Institute of Cancer Research, Department of Clinical Oncology, London, United Kingdom
- [4] Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Ahmed HU, El-ShaterBosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group
- [5] Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. N-S Hegemann, M. Guckenberger, C. Belka, U. Ganswindt, F. Manapov, M. Li
- [6] Clinical evidence for hypofractionation In prostate cancer what is the optimum? P. Blanchard, InstitutGustaveRoussy, Villejuif, France
- [7] FLAME: Investigate the Benefit of a Focal Lesion Ablative Microboost in Prostate Cancer (FLAME). M. van Vulpen, UMC Utrecht
- [8] Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost In prostate cancer: Toxicity In the FLAME randomized controlled trial. E.M. Monninkhof, J. W. L. van Loon, M. van Lupen, I. Walraven, P. H. M. Peeters, U. A. van der Heide
- [9] High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated

two-implant approach in 351 consecutive patients. NikolaosZamboglou et al.

- [10] The role of spacers in the era of highly conformal, hypo-fractionated, image guided, adaptive radiotherapy of the prostate P. Scherer, F.Wolf,C.Gaisberger,F.Sedlmayer,*Gemeinn. Sbg. LandesklinikenBetriebs. GmbH, University Clinic for Radiotherapy and RadioOncology, Salzburg, Austria*
- [11] Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. G. Mok, E. Benz, J. P. Vallee, R. Miralbell, T. Zilli