



Artykuł oryginalny/Original article

Jakość życia chorych w trakcie leczenia radioterapią SBRT na aparacie CyberKnife z powodu raka prostaty

Quality of life in prostate cancer patients treated with CyberKnife stereotactic body radiotherapy

Marek Konkol^{1,2}, Arkadiusz Galuba¹, Piotr Milecki^{1,2}

¹ Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, Zakład Radioterapii I

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Elektroradiologii

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena jakości życia pacjentów z nowotworem prostaty podczas radioterapii stereotaktycznej.

Metoda i materiały: 91 pacjentów ze zlokalizowanym gruczolakorakiem prostaty niskiego i średniego ryzyka zostało poddanych naświetlaniu za pomocą systemu radiochirurgii CyberKnife. Przepisana dawka wynosiła 35-36,25 Gy w 5 frakcjach. Jakość życia zmierzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (v 3.0) oraz modułu EORTC QLQ-PR25 właściwego dla prostaty. Dodatkowe dane dotyczące objawów właściwych dla prostaty zostały ocenione przy użyciu kwestionariusza IPSS (International Prostate Symptom Score). Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie formularzy przed leczeniem i po jego zakończeniu.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych różnic podczas porównywania pytań służących do pomiaru ogólnego stanu zdrowia oraz po zakończeniu leczenia (znormalizowany wynik 60 wobec 57). Wśród wszystkich badanych objawów statystycznie istotne były jedynie nasilenie biegunki oraz zaburzenia układu moczowego. Nasilenie zaburzeń układu moczowego zaobserwowano we wszystkich punktach kwestionariusza IPSS. Odnotowano wzrost średniego łącznego wyniku IPSS z 8 punktów przed radioterapią do 17 punktów tuż po piątej frakcji. Przed rozpoczęciem leczenia 47% łącznej liczby pacjentów wykazywało łagodne objawy, 42% – umiarkowane, a 11% – ostre. Po przeprowadzeniu cyklu SBRT zaledwie 19% pacjentów zgłaszało łagodne objawy, 42% – umiarkowane, a 39% – ostre.

Wnioski: Badania wykazały, że mimo nasilania objawów z układu moczowego i jelit ogólna jakość życia nie uległa znaczącej zmianie podczas leczenia, co świadczy o tym, że stereotaktyczna radioterapia za pomocą systemu CyberKnife jest metodą dobrze tolerowaną przez pacjentów.

Adres do korespondencji

Lek. med. Marek Konkol

Zakład Radioterapii I

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

Telefon: +48 618850867

e-mail: marek.konkol@wco.pl

Abstract

Aim: The aim of the study was to assess the quality of life in prostate cancer patients during the stereotactic body radiotherapy.

Method and materials: 91 low and intermediate risk localized prostate adenocarcinoma patients were irradiated using the CyberKnife Radiosurgical System. The prescription dose was 35- 36,25 Gy in five fractions. The assessment of the quality of life was measured using the EORTC QLQ-C30 (v 3.0) questionnaire and a prostate-specific EORTC QLQ-PR25 module. Additional data concerning prostate-specific symptoms were evaluated using the International Prostate Symptom Score (IPSS). Patients were asked to fill forms before and at the end of the treatment.

Results: No significant differences were seen in comparison of questions measuring *Global Health Status* before and after the treatment (normalized score 60 vs 57). Among all the assessed symptoms only the intensification of diarrhea and urinary bothers and were found as statistically significant. Intensification of urinary bother was observed in all points of the IPSS questionnaire. Increase of median total score of the IPSS from 8 points before radiotherapy to 17 points just after fifth fraction was noticed. Before start of the treatment 47% of total number of patients were mildly symptomatic, 42%- moderately symptomatic and 11%- severely symptomatic. After the course of SBRT only 19% of patients reported mild symptoms, 42%- moderate symptoms and 39%- severe symptoms.

Conclusion: The study revealed that despite intensification of urinary and bowel symptoms the global quality of life has not significantly changed during the treatment what makes the CyberKnife stereotactic body radiotherapy a well-tolerated method.

Słowa kluczowe: rak prostaty; jakość życia; EORTC QLQ; SBRT; CyberKnife

Keywords: prostate cancer, quality of life, EORTC QLQ, SBRT, CyberKnife

Wstęp

Rak prostaty to jeden z najczęściej nowo rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w skali świata. Szacuje się, że może stanowić u nich nawet 15% nowotworów złośliwych. Jednocześnie jest szóstą przyczyną zgonów z powodu nowotworu u mężczyzn na świecie.

Większość przypadków nowotworów stercza to raki ograniczone do narządu, dla których rokowanie jest bardzo dobre. U chorych w niskim stadium zaawansowania, ze spodziewanym czasem przeżycia dłuższym niż 10 lat, spektrum możliwych do zaoferowania metod postępowania jest szerokie – może to być zarówno aktywny nadzór, jak i radykalne leczenie w postaci zabiegu operacyjnego (prostatektomia), czy radioterapii (z wiązek zewnętrznych, ang. *External Beam Radiotherapy*, EBRT lub brachyterapii). Jednakże mając na uwadze wieloletnie przeżycia chorych, przy wyborze metody terapeutycznej należy starannie rozważyć nie tylko wyniki onkologiczne, lecz także możliwą toksyczność oraz uciążliwość samego procesu leczenia. Tym samym zyskuje na znaczeniu dokładna ocena wpływu leczenia na jakość życia pacjentów, co potwierdziła choćby znacząca ilość doniesień poświęconych temu zagadnieniu podczas 3rd ESTRO Forum w 2015 roku w Barcelonie [1].

Hipofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (ang. *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT) na aparacie CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) jest wysoce konformalną techniką dostarczającą wysokie dawki promieniowania jonizującego zaledwie w kilku frakcjach [2]. Technika ta zawdzięcza swoją dokładność wykorzystaniu obrazowania w czasie rzeczywistym do monitorowania ruchów gruczołu krokowego w oparciu o metalowe markery. Umożliwia to dostarczenie optymalnej dawki promieniowania do gruczołu krokowego, przy jednoczesnym gwałtownym spadku dawki poza granicą obszaru napromienianego. Spodziewanym zyskiem jest więc być lepsza - w porównaniu ze standardowymi

technikami – kontrola nowotworu, jak i mniejsze ryzyko powikłań. Aktualnie na całym świecie toczą się liczne badania oceniające tę nową metodę leczenia [3], a wstępne wyniki, w tym również te odnoszące się do jakości życia chorych i efektów niepożądanych terapii, wydają się być wysoce obiecujące.

Poniższa praca ma za zadanie ocenić jakość życia chorych oraz toksyczność w trakcie leczenia w okresie wystąpienia potencjalnego ostrego odczynu popromiennego.

Material i metody

Do badania włączono (po uzyskaniu świadomej zgody chorych) 91 chorych Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu z rozpoznaniem raka prostaty uczestniczących w programie CyberProst (na podstawie zgody lokalnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu). 33 z nich mieściło się w grupie niskiego ryzyka progresji, a 58 w grupie ryzyka pośredniego. Chorych napromieniano na aparacie CyberKnife w technice SBRT, podając 5 frakcji po 7 lub 7,25Gy co drugi dzień z zadaną dawką całkowitą 36,25 Gy lub 35 Gy (dawkę uzależniano od stanu ogólnego chorego).

Aby ocenić jakość życia użyto ogólnego testu EORTC QLQ-C30 (v3.0, w polskim tłumaczeniu) oraz modułu specyficznego dla leczenia raka prostaty EORTC QLQ-PR25, natomiast objawy dyzuryczne precyzowano wg Międzynarodowej Skali Objawów Związanych z Prostatą (ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS). Dane zbierano przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu, najczęściej tuż po ostatniej frakcji. Ocenę kliniczną odczynów popromiennych w trakcie leczenia prowadzono w oparciu o kryteria Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0.

Arkusze oceny jakości życia zawierające części dotyczące funkcji poszczególnych narządów, specyficzne dla prostaty oraz ogólnego stanu zdrowia (ang. *Global Health Status*, GHS) zostały opracowane zgodnie z wytycznymi EORTC. Do porównań statystycznych użyto nieparametrycznego testu Mann-Whitney'a.

Wyniki

W całościowej ocenie *Global Health Status* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic – znormalizowany wynik (ang. *Normalized Score*) po leczeniu wynosił 57 versus 60 przed leczeniem. Spośród wszystkich ocenianych elementów jakości życia w odniesieniu do poszczególnych układów i funkcji jedynie nasilenie objawów ze strony układu pokarmowego (biegunki) oraz dróg moczowych (dolegliwości dyzuryczne – częstość oddawania moczu, naglące parcia, nokturia, ból, osłabiony strumień) okazało się istotne statystycznie. Powyższe wyniki znalazły odzwierciedlenie w skali IPSS – mediana całkowitego wyniku punktowego wzrosła z 8 do 17 punktów po leczeniu ($p < 0,05$). Przed leczeniem 47% chorych podawało łagodne objawy dyzuryczne, 42% umiarkowane a jedynie 11% ciężkie (według interpretacji IPSS). Natomiast po zakończeniu napromieniania, proporcje te zmieniły się na odpowiednio: 19% łagodne, 42% umiarkowane oraz 39% ciężkie. Należy jednak zaznaczyć, że nie odnotowano odczynów popromiennych w stopniu 3 i wyższym według CTCAE.

W trakcie leczenia nie zanotowano istotnego statystycznie spadku jakości życia seksualnego – znormalizowany wynik 24 vs 20 – jednak pośród pytań o życie intymne zanotowano największą niekompletność danych – 39%. Dodatkowo niewielu chorych (40%) deklarowało aktywność seksualną przed leczeniem. Zauważalna była tendencja do poprawy funkcjonowania emocjonalnego po zakończeniu leczenia.

Omówienie

Uzyskane wyniki potwierdzają tezę, że radioterapia wysoce hipofrakcjonowana jest leczeniem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Zarówno subiektywna ocena dolegliwości dyzurycznych w ankietach EORTC oraz wyniki IPSS pokrywają się z klinicznymi obserwacjami w trakcie leczenia oraz odzwierciedlają typowy dla radioterapii z pól zewnętrznych ostry odczyn popromienny w obrębie dróg moczowych oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w stopniu nieprzekraczającym G2. Umiarkowanie nasilone objawy toksyczności w połączeniu z relatywnie krótkim czasem leczenia oraz niewielką inwazyjnością metody sprawiają, że radioterapia SBRT jest dobrze tolerowana przez chorych, co potwierdza się stabilnym wynikiem *Global Health Status* po zakończeniu leczenia oraz tendencją do lepszego funkcjonowania emocjonalnego.

Zastanawia jedynie niski wyjściowy wynik GHS w badanej grupie chorych, co może sugerować, że do radioterapii kwalifikowani są w dużej części pacjenci w gorszym stanie ogólnym.

Pełna ocena jakości życia, wynikająca także z możliwych odczynów późnych, będzie możliwa do oceny po zakończeniu co najmniej 2-letniego okresu obserwacji. Jednak już na poziomie krótkoterminowej kontroli wyniki uzyskane w badaniu pokrywają się z literaturowymi.

Dla badania Kinga i wsp. [4] w ciągu pierwszych 3 miesięcy od ukończenia radioterapii obserwowano istotne pogorszenie jakości życia w zakresie układu moczowego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, co obrazuje spadek wartości punktowej w formularzu EPIC o średnio 8,7 dla układu moczowego i 12 punktów dla układu pokarmowego. Autorzy odnotowali jednak, że od 6 miesiąca od ukończenia radioterapii następował powrót tychże wartości do stanu wyjściowego. Dodatkowo w ciągu kolejnych obserwacji przez następne 5 lat jakość życia chorych pozostawała na stałym poziomie. Dla funkcji seksualnych obserwowano pogarszanie się wartości jakości życia według odpowiednich kwestionariuszy EPIC, najbardziej wyrażone w ciągu pierwszych 9 miesięcy od zakończenia radioterapii i ze stałym, powolnym dalszym spadkiem od drugiego roku okresu obserwacji.

W badaniu Katza i wsp. [5] ostre odczyny popromienne oceniane były po 3 tygodniach i 3 miesiącach od zakończenia radioterapii według skali Common Terminology Criteria for Adverse Events 4% pacjentów doświadczyło ostrych odczynów popromiennych ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego i układu moczowego w stopniu 2. Nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych w stopniu 3, ani 4. W odniesieniu do kwestionariuszy jakości życia EPIC zaobserwowano spadek poziomu jakości życia w przeciągu jednego miesiąca od zakończenia radioterapii i powrót do wartości wyjściowych w ciągu 2 lat obserwacji, z dalszym utrzymywaniem się ocenianych parametrów na stałym poziomie. W zakresie funkcji seksualnych zaobserwowano w ciągu 6 - 12 miesięcy od zakończenia radioterapii spadek o 23% względem początkowego poziomu. Dalej wartości te utrzymywały się w stabilnym przedziale.

W badaniu przeprowadzonym przez zespół Miszczyka [6], w którym najdłuższy czas obserwacji wyniósł 26 miesiące, odnotowano stosunkowo niski odsetek działań niepożądanych zastosowanej terapii. Ostre odczyny popromienne ze strony układu moczowego w stopniu 2 według RTOG dotyczyły 8,5%, a w stopniu 3 - 1% chorych. Ostre odczyny ze strony przewodu pokarmowego w stopniu 2 wystąpiły u 2,1% chorych, a w stopniu 3 u 0,6 % chorych.

W badaniu Chen i wsp. [7] mediana czasu obserwacji wyniosła 28 miesięcy. Ostre odczyny popromienne w stopniu 2 wg CTC AE v.3 ze strony układu moczowego wystąpiły u 35% chorych. Rzadziej obserwowano ostre odczyny w stopniu 2 ze strony przewodu pokarmowego (głównie biegunki) – dotyczyły jedynie 5% chorych. Nie odnotowano ostrych odczynów w stopniu 3. W badaniu tym autorzy uznali częstość występujących ostrych i późnych odczynów popromiennych za porównywalną z tą występującą po konwencjonalnie frakcjonowanej teleradioterapii czy brachyterapii.

W odniesieniu do arkuszy jakości życia AUA/IPSS wypełnianych przez pacjentów zaobserwowano wzrost z wyjściowej wartości 8 do 11 punktów w ciągu 1 miesiąca od zakończenia radioterapii. Powrót do stanu pierwotnego następował zwykle w ciągu 3 miesięcy.

W badaniach porównujących różne metody radioterapii również wykazano bardzo dobrą tolerancję leczenia wysokimi dawkami frakcyjnymi. W wielośrodkowej analizie Johnsona [8] porównano grupę chorych leczonych SBRT (534 chorych w 3 ośrodkach) z chorymi leczonymi umiarkowanie hipofrakcjonowanymi schematami uzyskując zbliżone wyniki jakości życia w obu grupach, jednak z tendencją do większych objawów u chorych leczonych niższymi dawkami frakcyjnymi. Podobnie w analizie Evansa [9] porównującej SBRT do IMRT i BRT HDR, zastosowanie techniki stereotaktycznej wiązało się ze zbliżonymi ocenami jakości życia w zakresie dolegliwości ze strony dróg moczowych czy życia seksualnego jednak mniejszymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego. Helou i wsp [10] porównując SBRT do chorych otrzymujących konwencjonalne EBRT+ boost HDR odnotował istotnie statystycznie lepsze wyniki jakości życia we wszystkich badanych zakresach (szczególnie funkcji seksualnych) po stronie SBRT.

Wnioski

Pomimo, że technika SBRT nie ma długiej historii użycia w praktyce klinicznej wydaje się być ona bezpieczna i skuteczna w leczeniu raka prostaty ograniczonego do narządu. Przedstawione wcześniej prace wskazują na dobre wyniki w odniesieniu do wczesnej toksyczności leczenia jak i jakości życia pacjentów porównywalne lub nawet lepsze niż w dotychczas stosowanych metodach. Niemniej jednak dla rzetelnego przedstawienia wyników leczenia techniką SBRT konieczny jest dłuższy czas obserwacji, zwłaszcza, że późna toksyczność leczenia dla schematów hipofrakcjonowanych wydaje się być bardziej prawdopodobna, niż w klasycznym frakcjonowaniu. Retrospektywna analiza Yu i wsp. [11] na grupie 4005 chorych wykazała po 24 miesiącach obserwacji wyższy odsetek późnych powikłań ze strony układu moczowo-płciowego dla grupy leczonej techniką SBRT niż tej napromienianej standardowo techniką IMRT (44% vs 36%).

Na koniec należy wspomnieć, że aktualne wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) podają ekstremalnie hipofrakcjonowaną technikę SBRT z dawkami frakcyjnymi co najmniej 6,5 Gy jako opcję terapeutyczną o podobnej skuteczności i toksyczności co konwencjonalnie frakcjonowane schematy radioterapii (kategoria IIA).

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie / Financial support

Artykuł został sfinansowany z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu o numerach: 6/2015(98) oraz 5/2015(97).

This work was supported by the Greater Poland Cancer Centre, grant no 26/2014(85) and no 5/2015(97) .

Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo / References

- [1] Kowalik AN, Ocena ryzyka, kontrola jakości i bezpieczeństwa w radioterapii w świetle doniesień konferencyjnych 3rd ESTRO Forum w Barcelonie. *Letters in Oncology Science*, vol 13. No 4 (2016), 73-78
- [2] Adamczyk M, Aspekty fizyczne leczenia stereotaktycznego w świetle doniesień zaprezentowanych podczas konferencji ASTRO 56 w San Francisco, *Letters in Oncology Science*, vol 12. No 1 (2015), 14 – 18
- [3] Milecki P, Ocena najnowszych trendów leczenia nowotworów układu moczowego prezentowanych na Konferencji ASTRO 2015, San Antonio, USA, *Letters in Oncology Science*, vol 13. No 4 (2016), 79-82
- [4] King CR, Collins S, Fuller D, Wang P, Kupelian P, Steinberg M, et al. Health-Related Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Results From a Multi-institutional Consortium of Prospective Trials, *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013, 87:939-945
- [5] Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. *Front Oncol.* 2014, 2:4-240
- [6] Miszczyk L, Napieralska A, Namysł-Kaletka A, et al. CyberKnife-based prostate cancer pa ent radioablation – early results of irradiation in 200 patients. *Cent European J Urol.* 2015; 68: 289-295.
- [7] Chen LN, Suy S, Wang H, Bhagat A, Woo JA, Moures RA, et al. Patient-reported urinary incontinence following stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014, 9:148
- [8] Johnson SB, Soulos PR, Shafman TD, Mantz CA, Dosoretz AP, Ross R. et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiation therapy versus moderate hypofractionation for clinically localized

- prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2016, 121(2):294-298
- [9] Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2015,116(2):179-84
- [10] Helou J, Morton G, Zhang L, Deabreu A, D'Alimonte L, Elias E, Musunuru HB, Mamedov A, et al. A comparative study of quality of life in patients with localized prostate cancer treated at a single institution: stereotactic ablative radiotherapy or external beam+high dose rate brachytherapy boost. *Radiother Oncol.* 2014, 113(3):404-9
- [11] Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Toxicity. *J Clin Oncol* 2014, 32:1195-1201