

Streszczenie

Cel pracy: Głównym celem pracy jest ocena skuteczności i toksyczności ratującej brachyterapii HDR zastosowanej u chorych ze wznową miejscową raka stercza po przebytych leczeniu napromienianiem. Szczególnie istotne jest określenie możliwości trwałego wyleczenia oraz ocena toksyczności brachyterapii w kontekście powtórnego napromieniania (ang. *re-irradiation*) w obszarze stercza. Pobocznym celem pracy jest ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych i dozymetrycznych na skuteczność oraz toksyczność badanego schematu leczenia.

Material i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę obejmującą 106 kolejnych chorych leczonych w Zakładzie Brachyterapii CO-I w Warszawie w okresie od sierpnia 2001 r. do listopada 2008 r. z powodu wznowy miejscowej raka stercza po radykalnej radioterapii. Pierwotne leczenie napromienianiem obejmowało teleradioterapię u 68,6% chorych, brachyterapię HDR u 23,8% oraz skojarzoną tele- i brachyterapię u 7,6% chorych. Do leczenia ratującego kwalifikowani byli chorzy ze wznową biochemiczną raka stercza (kryteria ASTRO 97,1%, kryteria Phoenix 81,1%), u których wykluczono rozsiew choroby oraz stwierdzono nawrót miejscowy w badaniu *per rectum*, badaniu TRUS i/lub MRI stercza. U wszystkich chorych wykonano biopsję gruboigłową stercza pod kontrolą TRUS; weryfikację histopatologiczną uzyskano u 65,4%. Protokół leczenia z użyciem ratującej brachyterapii HDR zakładał podanie na obszar stercza dawki 30 Gy w 3 frakcjach po 10 Gy, w odstępach 3-tygodniowych. Ratującą brachyterapię kojarzono z leczeniem hormonalnym, maksymalną blokadą androgenową, przez okres 12 miesięcy. U 49 chorych leczonych w okresie od 2001 do 2005 r. przeprowadzono dwuwymiarowe (2D) planowanie brachyterapii z użyciem systemu ABACUS. W okresie od 2006 do 2008 r. u 57 chorych zastosowano trójwymiarowe (3D) planowanie brachyterapii przy użyciu systemu SWIFT.

Wyniki leczenia oceniano na podstawie czasu przeżycia (z ang. *overall survival* - OS), czasu przeżycia bez nawrotu choroby (z ang. *progression free survival* - PFS) oraz czasu przeżycia bez kolejnej wznowy biochemicznej (z ang. *biochemical progression free survival* - bPFS). Czas przeżycia analizowano metodą Kaplana - Meiera. Do rozpoznania wznowy biochemicznej po ratującej brachyterapii posłużono się definicją Phoenix oraz definicją ASTRO. Analizowano ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej oraz rozsiewu choroby po 2, 5 i 8 latach oraz ryzyko wystąpienia wznowy biochemicznej raka stercza w obserwacji 2- i 5-letniej. Oceniono wpływ wybranych parametrów klinicznych na PFS i bPFS. Do analizowanych czynników należały:

stopień zaawansowania klinicznego wznowy raka stercza w skali TNM (rTNM), stopień zróżnicowania histopatologicznego w skali Gleasona wznowy raka stercza, maksymalne stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia ratującego (rmaks. PSA), czas podwojenia stężenia PSA (PSADT), prędkość narastania stężenia PSA (PSAV) oraz czas od leczenia pierwotnego do rozpoznania wznowy raka stercza. W celu oceny wpływu wymienionych czynników na wyniki leczenia wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Cox'a [85]. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05. Dodatkowo zbadano wpływ zastosowania odmiennych systemów planowania leczenia (ABACUS - planowanie 2D vs SWIFT - planowanie 3D) na wyniki leczenia. W tym celu posłużono się wcześniej dopasowanym modelem Cox'a.

Do oceny wczesnego odczynu popromiennego ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego użyto skali RTOG, a późny odczyn popromienny określano w skali RTOG/EORTC. Późny odczyn popromienny oceniano również w wybranych kategoriach skali NCI CTCAE v3.0, które nie są, lub są słabo reprezentowane, w skali RTOG/EORTC tj.: nietrzymanie moczu, zwężenie cewki moczowej, zaleganie moczu, parcia naglące i częstomocz. Do analizy toksyczności leczenia zastosowano standardowe metody statystyki opisowej.

Przeprowadzono analizę zależności wczesnego i późnego odczynu popromiennego ze strony pęcherza moczowego od dawki kumulacyjnej w obszarze PTV i dawki kumulacyjnej w cewce moczowej. Podobnie, wczesny i późny odczyn popromienny ze strony odbytnicy analizowano w zależności od dawki kumulacyjnej w obszarze PTV oraz dawki kumulacyjnej w odbytnicy. W tym celu zastosowano analizę korelacji nieparametrycznej w przypadku zmiennych *quasi* ciągłych oraz tabele krzyżowe i test niezależności Chi-2 dla zmiennych skategoryzowanych. Wpływ zastosowania odmiennych systemów planowania leczenia (ABACUS vs SWIFT) na częstość występowania i nasilenie odczynu popromiennego zbadano za pomocą tabel krzyżowych i testu Chi-2 Pearsona.

Wyniki: Mediana czasu obserwacji dla analizowanej grupy chorych wyniosła 70 (95% CI 64;76) miesięcy. Ratujące napromienianie śródkankowe zgodnie z protokołem przeprowadzono u 99 (93%) chorych. Powtórne leczenie napromienianiem skojarzone było z hormonoterapią o medianie czasu trwania wynoszącej 15 (3 – 108) miesięcy. Średni czas, jaki upłynął od pierwotnego leczenia napromienianiem do dnia rozpoczęcia ratującej brachyterapii HDR wynosił 49,7 (15 – 203) miesiąca. Mediana wieku w momencie kwalifikacji do leczenia ratującego wynosiła 69 (51 - 81) lat. Zgodnie z kryteriami podziału na grupy ryzyka progresji wg NCCN, 34,9% chorych należało do grupy niskiego ryzyka, 40,6% pośredniego ryzyka, 24,4% wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. Średnie, maksymalne stężenie PSA przed

leczeniem ratującym wynosiło 4,8 (0,6 – 23) ng/ml, średni PSADT 10,3 (1,0 - 44,6) miesiąca, średnia PSAV 3,8 (0,1 – 48) ng/ml/rok.

Dwu i 5- letnie OS wyniosło odpowiednio 95% oraz 85%. W trakcie obserwacji po leczeniu stwierdzono 16 zgonów, przy czym 11 (10%) chorych zmarło z powodu progresji raka stercza, pięciu (5%) z powodów nieonkologicznych. Dwu i 5- letnie PFS wyniosło natomiast 85% oraz 67%. Aktualizowane ryzyko wystąpienia rozsiewu choroby po dwóch, pięciu i ośmiu latach obserwacji wyniosło odpowiednio 8,5%, 15,6% i 23,7%. W przypadku wznowy miejscowej choroby wartości te wyniosły odpowiednio 3,8%, 12,5% i 12,5%. bPFS według definicji Phoenix dla 2 i 5 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 75% oraz 53%. W przypadku zastosowania definicji ASTRO wartości te wyniosły 59% oraz 44%. Mediana czasu przeżycia bez kolejnej wznowy biochemicznej kształtowała się na poziomie 75 miesięcy przy przyjęciu definicji Phoenix oraz 42 miesięcy w przypadku zastosowania definicji ASTRO.

W analizowanym materiale klinicznym nie stwierdzono poważnego odczynu popromiennego (stopień 3 i 4 wg skali RTOG i EORTC/RTOG) ze strony odbytnicy. Częstość poważnych powikłań popromiennych dotyczących pęcherza moczowego wyniosła 9% dla toksyczności wczesnej oraz 6% dla toksyczności późnej. Poważne nietrzymanie moczu oszacowane na podstawie skali NCI CTCAE v.3.0 obserwowano u 2,8% (stopień trzeci) oraz 0,9% (stopień czwarty) chorych.

W analizie wielowariantowej stwierdzono, że stopień zaawansowania wznowy raka stercza (rTNM) oraz prędkość narastania stężenia PSA (PSAV) wpływały znamienne statystycznie na ryzyko wystąpienia nawrotu klinicznego (PFS) oraz nawrotu biochemicznego, zarówno według definicji Phoenix, jak i ASTRO ($p < 0,05$). Dla pozostałych analizowanych czynników nie stwierdzono znamienności statystycznej ($p > 0,1$).

Mediana izoelektrycznych dawek kumulacyjnych dla PTV, odbytnicy oraz cewki moczowej wyniosła odpowiednio 161,8 (89,8 - 247,5) Gy, 110,6 (70 - 202,7) Gy oraz 153,6 (82,3 - 347,7) Gy. Nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością występowania i nasileniem odczynów popromiennych, a wysokością dawek kumulacyjnych.

Nie wykazano również korelacji pomiędzy zastosowanym systemem planowania leczenia (2D vs 3D) a PFS, bPFS, występowaniem ostrego i późnego odczynu popromiennego w skali RTOG, RTOG/EORTC. Jedynie częstomocz i parcia naglące ze strony pęcherza moczowego oceniane w skali NCI CTC v.3.0 obserwowano częściej w przypadku zastosowania mniej zaawansowanego technologicznie sposobu planowania rozkładu dawki ($p = 0,002$).

Wnioski: Ratująca brachyterapia HDR jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych ze wznową miejscową raka stercza po radykalnej radioterapii. Prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia bez kolejnej wznowy biochemicznej (bPFS) kształtuje się na poziomie ok. 50%, a częstość występowania poważnych powikłań popromiennych (stopień 3-ci i 4-ty) nie przekracza 10%. Stopień zaawansowania wznowy raka stercza (rTNM) oraz prędkość narastania stężenia PSA (PSAV) wpływają znamienne statystycznie na prawdopodobieństwo wieloletnich przeżyć bez wznowy klinicznej (PFS) oraz biochemicznej (bPFS). Nie udało się wykazać wpływu wysokości dawek kumulacyjnych w PTV i narządach krytycznych na tolerancję leczenia ratującego. Zastosowanie bardziej zaawansowanego technologicznie systemu planowania leczenia może się wiązać ze zmniejszeniem częstości powikłań popromiennych ze strony pęcherza moczowego.