

Prostat kanseri eksternal radyoterapisinde kullanılan tedavi modalitelerinin karşılaştırılmalı etkinliği

Comparing outcomes of external radiotherapy modalities for prostate cancer

Dr. Şefik İğdem

İstanbul Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Prostat radyoterapisinde dozun yükseltilmesi ve bununla beraber yan etki profilinin minimize edilmesi gerekliliği yeni teknolojik gelişmesine ve kısa zamanda kullanıma girmesine neden olmuştur. Bu derlemenin amacı prostat kanserinde kullanılan yeni ve eski teknolojilerin etkinliğini karşılaştırmaktır. Genel olarak bir çok dozimetrik çalışmada yeni teknolojiler eski tekniklerle karşılaştırıldığında rektum ve mesane dozlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Fakat bu dozimetrik yararın klinik sonuçlara nasıl yansıtacağı henüz bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, radyoterapi, proton, IMRT

İletişim (✉):sefikigdem@gmail.com

ABSTRACT

New radiation technologies have been developed and adopted for clinical use in prostate cancer treatment in response to a need to deliver dose escalated radiation therapy while minimizing treatment related morbidity. The goal of this article is to examine the currently available evidence comparing dosimetric and patient outcomes of newer versus older radiation technologies in prostate cancer. Overall, although a body of dosimetry studies have demonstrated the ability of newer versus older technologies to reduce radiation doses delivered to the rectum and bladder, more studies are needed to demonstrate that these dosimetric benefits translate into improved patient outcomes.

Key words: Prostate cancer, Radiation therapy, proton, IMRT

Radyoterapi, lokalize prostat kanseri tedavisinde küratif amaçla kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi modalitesinin etkisini arttırmak amacıyla son yıllarda doz yükseltme çabasına girilmiş ve birçok randomize çalışmada, özellikle orta ve yüksek riskli hastalık grubunda, yüksek dozlarla daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (1,2). MD Anderson çalışmasında PSA değeri 10ng/ml'nin üzerinde olan olgularda dozun 70Gy'den 78Gy'e yükseltilmesi 5 yıllık biyokimyasal kontrolde %19 artış sağlamıştır (1). Fakat dozun yükseltilmesi aynı zamanda akut ve geç dönem yan etkilerde de artışa neden olmuştur (1,3). Yine MD Anderson çalışmasının sonuçlarına bakacak olursak 70Gy'e maruz kalan rektum hacmi %25'den fazla olan olgularda grad 2 ve üzeri gastroentestinal geç yan etki oranı %46, %25'den daha düşük olgularda ise %16 bulunmuştur (1). Ancak Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), proton tedavisi ve görüntü rehberliği gibi yüksek teknoloji ürününü tekniklerin gelişmesi ve kullanıma girmesi ile kovansiyonele göre daha yüksek dozların daha az yan etki profili ile uygulanması mümkün olmuştur.

Bu derlemede prostat kanseri radyoterapisinde kullanılan bu farklı modalitelerin dozimetrik, sağkalımsal ve yan etki açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Dozimetrik karşılaştırma

Radyoterapide yeni bir teknoloji klinik kullanıma girmeden önce kullanımda olan teknoloji ile dozimetrik olarak karşılaştırılmaktadır.

Prostat kanserine spesifik çalışmalarda yeni teknolojilerin dozimetrik olarak rektum ve mesane dozlarını hedef volümdeki dozlar etkilenmeden düşürebildiği gösterilmiştir.

2000 yılında yapılan dozimetrik bir çalışmada 32 prostat kanserli olguda IMRT ve üç boyutlu konformal radyoterapi planları karşılaştırılmış, ve IMRT ile daha düşük rektum hacimlerinin 40-60Gy lik dozlarla maruz kaldığı gösterilmiştir. 65Gy'e maruz kalan rektum hacimlerinde bu fark daha da anlamlı hale gelmiş, IMRT ile %37.9 iken üç boyutlu konformal tedavide %47 bulunmuştur (4). Benzer şekilde mesanenin de IMRT ile daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Palma ve arkadaşları prostata 74Gy uygulandığında, 20 ve 40Gy'e maruz kalan mesane hacimlerinde IMRT ile anlamlı düşüşler (V20: IMRT ile %42, 3D KRT ile %68; V40: IMRT ile %27, 3D KRT ile %55) bildirmiştir (5). Femur başlarının ve penil bulbusun maruz kaldığı dozlarda da IMRT ile 3D KRT ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüşler gösterilmiştir (6,7).

“Dozimetrik çalışmalarda gözlenen bu üstünlükler IMRT tekniğinin prostat kanseri tedavisinde tüm kliniklerde kolayca benimsenmesine ve kullanıma sokulmasına neden olmuştur.”

“Prostat kanserinde yapılan doz yükseltme çalışmalarında kanser kontrolünü arttırmak amacıyla dozun yükseltilmesinin genitoüriner ve gastrointestinal yan etkileri de arttırdığı gözlenmiştir.”

Dozimetrik çalışmalarda gözlenen bu üstünlükler IMRT tekniğinin prostat kanseri tedavisinde tüm kliniklerde kolayca benimsenmesine ve kullanıma sokulmasına neden olmuştur.

Foton veya x-ışınları yükü ve kütlesi olmayan elektromanyetik enerji demetleridir. Foton ışınları bir dokudan geçerken devamlı olarak enerji verirler, yani hedef volümün ötesindeki dokular da anlamlı bir çıkış dozuna maruz kalırlar. Proton ışınları ise bunun aksine dozun büyük bir kısmını yollarının sonuna doğru çok kısa bir aralıkta bırakırlar. Bu yüksek doz bölgesine Bragg peak denmektedir ve Bragg peak' in derinliği ışının enerjisine bağlıdır.

Trofimov ve arkadaşları 79.2Gy uygulanan prostat kanserli 10 olguda IMRT ve proton planlarını dozimetrik olarak karşılaştırmış ve hedef volümde IMRT ile daha iyi doz konformalitesi sağlamışlar. Protonlarla hedef dışı daha yüksek volüm tanımlanan doza maruz kalmıştır. 70Gy'e maruz kalan mesane ve rektum volümü protonla IMRT'ye göre %50 daha fazla bulunmuştur. Düşük doz bölgesinde ise proton IMRT'ye göre üstünlük göstermiştir (8). Vargas ve arkadaşlarının çalışmasında ise rektal ve mesane dozunu azaltmak amacıyla optimize edilmiş açılar kullanılmış ve 10-80Gy aralığında rektal dozlarda protonlarla anlamlı azalma gözlenmiştir, fakat yine düşük doz bölgesindeki getiri daha yüksek bulunmuştur (9).

Yan etkilerin karşılaştırılması

Prostat kanserinde yapılan doz yükseltme çalışmalarında kanser kontrolünü arttırmak amacıyla dozun yükseltilmesinin genitoüriner ve gastrointestinal yan etkileri de arttırdığı gözlenmiştir. Bir çok çalışmada doz volüm kriterleri ile toksisite arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Storey ve arkadaşları MD Anderson doz yükseltme çalışmasında 70Gy'e maruz kalan rektum volümünün

rektal toksisiteyi arttırdığını göstermiştir (10). Birçok dozimetrik çalışmada tekniklerin birbirlerine karşı üstünlükleri gösterilmiş olsa da fraklı radyoterapi tekniklerini karşılaştıran ve gerçek hasta sonuçları bildiren çalışma oldukça azdır.

IMRT'nin 3B KRT'ye göre daha az akut ve geç gastrointestinal yan etkiye yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir (11,12). Hollanda çalışmasında lokalize prostat kanserli olgular 68 ve 78Gy'e randomize edilmişti. Yüksek doz grubundaki 78 olguda bir alt grup analizi yapılmış ve 3B KRT ile tedavi edilen 37 olgu IMRT ile tedavi edilen 41 olgu ile karşılaştırılmıştır. IMRT uygulanan olgularda akut grad 2 ve üzeri gastrointestinal toksisite anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%20 vs %61, p=0.001). IMRT aynı zamanda grad 2 ve üzeri geç gastrointestinal yan etkilerin de azalmasına neden olmuş, fakat muhtemelen olgu azlığı nedeniyle bu fark anlamlı bulunmamıştır (%21 vs %37, p=0.16) (12). RTOG 0126 çalışmasında yapılan benzer bir alt grup analizinde 70.2 ve 79.2Gy'e randomize edilen olgularda IMRT ile grad 2 ve üzeri gastrointestinal geç yan etkilerde anlamlı bir düşüş gözlenmiş ve 70Gy ve üzeri dozlara maruz kalan rektum volümünün geç yan etki ile ilişkisi teyit edilmiştir (13). En büyük retrospektif çalışmalardan biri (n=1571) Zelefsky ve arkadaşları tarafından yayınlanmış, 3B KRT ile 66-81Gy uygulanan olgular IMRT ile 81Gy uygulanan olgularla karşılaştırılmıştır. Daha yüksek doz uygulanmasına rağmen IMRT ile daha düşük grad 2 ve üzeri gastrointestinal geç yan etki gözlenmiştir (10 yılda %5 vs %13, p<0.001) (11).

Gastrointestinal toksisitenin aksine IMRT ve 3B KRT'yi karşılaştıran çalışmalarda genitoüriner toksisite açısından bir fark gösterilememiştir. Hollanda çalışmasının yüksek doz kolunda grad 2 ve üzeri geç üriner yan etki oranları IMRT ile %43, 3B KRT ile %45 bulunmuştur (12). RTOG 0126 çalışmasında da akut ve geç üriner yan etki oranları arasında iki teknik ile bir fark gösterilememiştir (13). Zelefsky'nin çalışmasında ise IMRT'nin 3B KRT ile karşılaştırıldığında daha yüksek akut (%37 vs %22, p=0.001) ve geç (%20 vs %12, p=0.01) grad 2 ve üzeri üriner yan etkilere neden olduğu gözlenmiştir (11). IMRT ile elde edilen dozimetrik avantajların üriner yan etkilerin azaltılmasında neden kliniğe yansımadağı merak konusu olmuş, takip süresinin azlığı ve prostatik üretra ve trigonun hedef volüme dahil olarak teknik ne olursa olsun yüksek doza maruz kalması nedenler arasında gösterilmiştir.

“Birçok tek kollu çalışmada proton tedavisi sonrası düşük gastrointestinal ve üriner yan etki bildirilmiştir.”

Dozimetrik çalışmalarda proton tedavisi IMRT ile karşılaştırıldığında rektum ve mesanenin özellikle düşük dozlara maruz kalan volümlerinde düşüşlere neden olduğu gösterilse de bu konuda klinik veri yoktur. Birçok tek kollu çalışmada proton tedavisi sonrası düşük gastrointestinal ve üriner yan etki bildirilmiştir (14,15). American College of Radiology 03-12 çalışmasında 85 prostat kanserli olgu proton ile 82CGE (cobalt Gray ekvivalan) ile tedavi edilmiş ve 31 aylık medyan takip sonrasında olguların %34'ünde grad 2 ve üzeri gastrointestinal/üriner geç yan etki gelişmiştir (14). Loma Linda Üniversitesi'nde tedavi edilen 1255 olgunun dahil edildiği çalışmada foton/proton kombinasyonu ile tedavi edilen olguların yan etki profili sadece proton ile tedavi edilenlere göre anlamlı bir fark göstermemiştir (15). SEER-Medicare analizinde ise 2002-2007 yılları arasında IMRT ve proton ile tedavi edilen 1368 olgu incelenmiş ve IMRT ile istatistiksel anlamlı daha az geç gastrointestinal yan etki geliştiği gözlenirken, iki teknik arasında genitoüriner yan etkiler açısından bir fark gösterilememiştir (16).

Görüntü rehberliğinde radyoterapi (Image Guided Radiotherapy, IGRT) sayesinde prostatın fraksiyonlar arası ve hatta fraksiyon sırasındaki hareketi kontrol altına alınarak hedefe daha yüksek doz verilirken çevredeki sağlıklı dokuda doz kısıtlanabilmektedir. Görüntü rehberliği kullanılarak prostat lokalizasyonunun doğru belirlenmesi hedef volüm etrafına verilen marjların da küçülmesine neden olmuş, böylelikle rektum ve mesanenin aldığı dozlar da azalmıştır (17). Fakat bu teorik yararın klinik olarak daha az yan etkiye sebep olup olmayacağı henüz kesinlik kazanmamıştır. Günlük görüntü rehberliği eşliğinde IMRT ile 78Gy uygulanan 165 olguda 5mm ve 10mm PTV marjı verilen iki grup karşılaştırılmış ve grad 2 gastrointestinal ve genitoüriner yan etkiler arasında fark gösterilememiştir (18).

Pinkawa ve arkadaşları 3B KRT ile 70.2-72Gy uygulanan 78 olgu ile görüntü rehberliğinde IMRT ile 76Gy uygulanan 78 olguyu eşleştirmiş, ve medyan 16 aylık takip sonrası Expanded Prostate Cancer Index

“Modern radyoterapi tekniklerinin kullanılması ile prostat kanserinde dozlar güvenli bir şekilde yükseltilebilir ve daha iyi kanser kontrolü elde edilebilir.”

Composite kullanarak üriner ve barsak fonksiyonunda benzer hayat kalitesi parametreleri bildirmiştir (19). 3B KRT ile 70Gy uygulanan 78 olgu ile görüntü rehberliğinde IMRT ile 76Gy uygulanan 92 olgunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada IMRT ile 1. ayda daha iyi yaşam kalitesi parametrelerine ve üriner semptomlara ulaşıldığı, fakat 6. ayda iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (20). Bu çalışmaların aksine, RTOG 0126 çalışmasının 79.2Gy uygulanan yüksek doz kolunda 24 aylık takip sonrasında hasta tarafından bildirilen gastrointestinal ve genitoüriner semptomlarda her iki teknik arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (21).

IMRT ve Proton tedavisini yaşam kalitesi parametreleri açısından karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. RTOG 9509 proton çalışmasının uzun dönem analizinde 280 olgunun yaşam kalitesi anketine verdiği cevaplar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada olgulara 70.2Gy ve 79.2Gy 3D KRT ve proton

ek doz tedavisi ile uygulanmıştır. Tedavi sonrası 9.yılda üriner, barsak ve seksüel yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (22).

Kanser kontrolü açısından karşılaştırma

Modern radyoterapi tekniklerinin kullanılması ile prostat kanserinde dozlar güvenli bir şekilde yükseltilebilir ve daha iyi kanser kontrolü elde edilebilir. 416 olgunun 3B KRT ile 68.4Gy veya IMRT ile 75.6Gy medyan dozlarla tedavi edildiği retrospektif bir analizde IMRT grubunda daha iyi 5 yıllık biyokimyasal kontrol akut ve geç gastrointestinal ve üriner yan etkilerde anlamlı bir fark yaratmadan elde edilmiştir (%84.6 vs %74.4, p=0.03) (23). Randomize çalışmalarda dozun 78Gy'e kadar yükseltilmesi ile kanser kontrolünde artış gösterilmesine rağmen bu yüksek dozların 3B KRT ile verilmesi yan etkilerde de anlamlı artışlara neden olmuştur (1-3, 24). Son yıllarda IMRT ile 86.4Gy'e kadar doz yükseltilmesinin kabul edilebilir geç yan etki oranlarıyla mümkün olabileceği gösterilmiştir. Medyan 5.5 yıl takibi olan 1002 olgunun sunulduğu retrospektif bir çalışmada Spratt ve arkadaşları %0.7 gastrointestinal ve %2.2 üriner geç yan etki bildirmiştir (25).

Proton ve foton tedavileri karşılaştırıldığında benzer dozlarla benzer kanser kontrolü bildirilmektedir. 1255 olguda proton tedavisiyle 74CGE, veya kombine konformal foton ve proton tedavisiyle (45Gy+30CGE) uygulanan

“IMRT, proton ve görüntü rehberliği gibi yeni teknolojilerin kullanılması ile prostat kanserinde yan etkileri arttırmadan yüksek dozlarla radyoterapi uygulanması mümkün olmaktadır.”

iki grup karşılaştırıldığında 5.ve 8. yıllarda proton tedavisinin diğer modalitelere benzer biyokimyasal kontrol ve sağkalım sağladığı gözlenmiştir (15).

Sonuçlar

IMRT, proton ve görüntü rehberliği gibi yeni teknolojilerin kullanılması ile prostat kanserinde yan etkileri arttırmadan yüksek dozlarla radyoterapi uygulanması mümkün olmaktadır. Bir çok çalışmada konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında yeni teknolojilerin mesane ve barsak dozlarında düşüşlere yol açtığı gösterilse de, bu farklı radyoterapi tekniklerini yan etki, yaşam kalitesi ve kanser kontrolü açısından birebir karşılaştıran çalışmalar henüz yoktur. Şu anda elimizdeki literatür, IMRT ile düşük dozlarla uygulanan 3B KRT karşılaştırıldığında yan etkilerin artmasına neden olmadan daha yüksek dozların güvenle verilebileceğini desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Kuban DA, Tucker SI, Dong I, et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(1):67-74.
2. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, et al. Long term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol 2014; 110(1):104-9.
3. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham Jdi et al. Escalated dose versus standard dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007 ;8(6):475-87.
4. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, et al. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(3):639-48.
5. Palma D, Vollans E, James K, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: Comparison with intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(4):996-1001.
6. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1):267-84.
7. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, et al. Intensity modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(3):654-62.
8. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, et al. Radiotherapy treatment of early stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(2):444-53.
9. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose volume comparison of proton therapy and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(3):744-51.
10. Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(3):635-42.
11. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(4):1124-9.
12. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peters ST, et al. Role of intensity modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(3):685-91.

13. Michalski JM, Yan Y, Watkins Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-Dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high dose arm of the RTOG 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(5):932-8.
14. Coen JJ, Bae K, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82CGE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: Initial report of American College of Radiology phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):1005-9.
15. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, et al. Proton therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):348-52.
16. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307(15):1611-20.
17. Ghilezan M, Yan D, Liang J, et al. Online image guided intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5):1602-10.
18. Crehan G, Mirjole C, Gauthier M, et al. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short term biochemical control for patients treated with daily on line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiation Oncol* 2012; 103(2):244-6.
19. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, et al. Combination of dose escalation with technological advances (intensity modulated and image guided radiotherapy) is not associated with increased morbidity for patients with prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(8):479-84.
20. Lips I, Dehnad H, Kruger AB, et al. Health related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76Gy intensity modulated radiotherapy vs 70Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3):656-61.
21. Bruner DW, Hunt D, Michalski JM, et al. Preliminary analysis of 3D CRT vs IMRT on the high dose arm of the RTOG 0126 prostate cancer trial: Patient reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):932-8.
22. Talcott JA, Rossi C, Shipley WU, et al. Patient reported long term outcomes after conventional and high dose combined proton and photon radiation for early prostate cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1046-53.
23. Vora SA, Wong WW, Shild SE, et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three dimensional radiation therapy or high dose intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1053-8.
24. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional dose with high dose conformal radiation therapy in early stage adenocarcinoma of the prostate: Long term results from proton radiation oncology group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-11.
25. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long term survival and toxicity in patients treated with high dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 85(3):686-92.