



СТЕРЕОТАКТИЧНА РАДИОХИРУРГИЯ С КИБЕРНОЖ

НОВИ ХОРИЗОНТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ПРОСТАТНИЯТ КАРЦИНОМ Е ЕДНО ОТ НАЙ-ЗНАЧИМИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД МЪЖКАТА ПОПУЛАЦИЯ.

С подобряване на ранната диагностика се откриват нови терапевтични възможности пред пациентите. Лечението чрез стереотактична радиохирургия (СТРХ) при ниско- и междиннорисков карцином на простатата има нарастваща приложимост и научна доказателственост. Международни проучвания (PACe) изследват както липсата на биохимичен рецидив, така и нивата на токсичност след СТРХ. Чрез специална иновативна система, наречена кибернож, се извършва високопрецизна роботизирана стереотактична радиохирургия. Тя се прилага успешно в страната при лечението на пациенти с карцином на простатата от над 5 год., като резултатите са повече от обещаващи.

локализиран простатен карцином. От своя страна, стереотактичната радиохирургия (СТРХ) преглавява уникален метод на радиотерапия, при която се използват малък брой фракции, като всяка от тях доставя дневна доза в таргетен обем. Благодарение на специфична технология, използваща модерни конформални техники, дозата получава от критичните органи около простатата е успешно редуцирана. През годините класическите радиобиологични анализи доказват, че простатният карцином е лъчечувствителен при високи дози на всяка отделна фракция от терапията. Клиничните изследвания, подкрепящи СТРХ като лечебен метод при нискорискови и междиннорискови карциноми на простатата, са резултат от мултицентрични проспективни проучвания^[3]. В резултат на тях се установяват окуражаващи данни за липса на биохимичен рецидив (БР). През 2013 г. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) обновява своите препоръки и предлага СТРХ като алтернатива на фракционираното лъчелечение при ниско- или междиннорискови простатни карциноми^[4].

През 2014 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) включва в своя гайдлайн твърдението, че изключително хипофракционираните СТРХ режими (поне 6.5 г на фракция или повече), могат да бъдат внима-

гостоверна редукция на риска от карцином-специфична смъртност.

И макар че PSA не е туморно специфичен маркер, в ролята си на органно-специфичен е изключително ценен за откриването на простатния карцином. Ранната диагностика позволява да се предложат различни терапевтични възможности на пациента при сходни терапевтични резултати.

Въведение

Едно от най-значимите онкологични заболявания в съвременното общество е простатният карцином. При пациенти от мъжки пол той се класира на първо място сред злокачествените тумори. В Европейския съюз простатният карцином има висока заболеваемост – 158.5/100 000 и смъртност 37.5/100 000, а в България показателите са съответно 136.4/100 000 и 40.1/100 000^[1]. Съществува и възрастова корелация, която показва, че около 2/3 от пациентите са във възрастовата група над 65 години^[2].

Използват се стандартизирани международни и национални програми за скрининг на простатния специфичен антиген (PSA) при карцинома на простатата^[1]. Този метод води до

Стереотактична радиохирургия при простатен карцином

В последното десетилетие лъчелечението е приета като стандартен метод за дефинитивно лечение при



g-р Стефан Павлов^{1,2},
доц. g-р Веселин Попов, гм^{1,2},
g-р Гюлхан Сюлейман^{1,2},
g-р Мария Влайкова^{1,2}

¹Клиниката по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

²Катедра по клинична онкология, МУ-Пловдив

Ключови думи:

простатен карцином, лъчелечение, радиохирургия, кибернож

таблица 1

РИСКОВИ ГРУПИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

| Рискова група | Клинични/патологични характеристики | | |
|--------------------|--|-------------------------|--|
| Много нисък | <ul style="list-style-type: none"> • Tis • Степенуване в група 1 • PSA <10 ng/ml • Под три позитивни биопсични фрагмента/цилиндъра, <5% тумор във всеки фрагмент/цилиндър • PSA – плътност <0.15 ng/ml/g | | |
| Нисък | <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Степенуване в група 1 • PSA <10 ng/ml | | |
| Междинен | Липсват характеристики за висок и много висок риск, налице са една или повече характеристики за междинен риск (ХМР): | Благоприятен междинен | <ul style="list-style-type: none"> • 1 ХМР и • Степенуване в група 1 или 2 • <50% позитивни фрагменти/цилиндри |
| | <ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c • Степенуване в група 2 или 3 • PSA 10-20 ng/ml | Неблагоприятен междинен | <ul style="list-style-type: none"> • 2 или 3 ХМР и/или • Степенуване в група 3 и/или • >50% позитивни фрагменти/цилиндри |
| Висок | <ul style="list-style-type: none"> • T3 a • Степенуване в група 4 или 5 • PSA >20 ng/ml | | |
| Много висок | <ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 • Начална оценка по Gleason 5 • >4 цилиндъра със степенуване в група 4 или 5 | | |

телно подбрани в определени случаи като алтернатива на фракционираното лъчелечение^[5].

Начална стратификация на риска при клинично локализиран карцином на простата

При съвременното лечение на простатния карцином е важно първоначалното определяне на рисковата група на пациента. Модерната петстепенна стратификационна схема, включена в препоръките на NCCN и широко използвана днес, е модификация на първоначално използваната трисепенна схема от далечната 1998 г.^[5,6].

Публикуваните през годините резултати за пациенти, проследявани 2 до 5 години и лекувани чрез СТРХ, показват липса на БР при нискорискови групи в 90-100% от случаите

и при междиннорискови групи в 84-100% от случаите. Описаната сериозна гастроинтестинална и генитоуретрална токсичност (grade 3 чрез RTOG или CTCAE протоколи) са 0.17-0.28% за остра и 0.61-1.61% за късна.

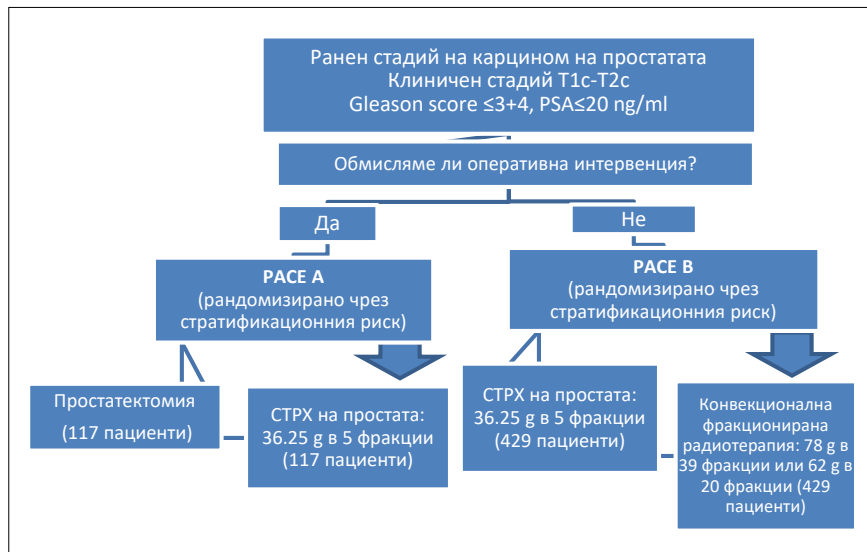
БР (биохимичен рецидив) е състояние след дефинитивно лечение, при което след радикална простатектомия стойностите на серумния PSA се повишават над 0.2 ng/ml или след дефинитивна лъчетерапия се повишат с 2 ng/ml (или повече) над най-ниската достигната стойност (PSA надир). Регистрирането на БР изисква задължително образно регистриране за изключване на локален рецидив^[6].

Предвид множеството предимства на СТРХ като локален метод на лечение, възникна необходимост да се сравни тази терапевтична въз-

можност със стандартните като простатектомия и фракционирано лъчелечение. По данни на интернационалното мултидисциплинарно изследване PACE (The Prostate Advances in Comparative Evidence) пациентите са рандомизирани в две групи. В рамките на PACE A са пациенти, при които е извършена радикална оперативна интервенция (простатектомия) или СТРХ, а в рамките на PACE B пациенти, при които е осъществено фракционирано лъчелечение или СТРХ^[7]. В Табл. 2 е представена схемата на проучването PACE.

През септември 2022 г. бяха публикувани частични резултати, свързани с оценка на острата токсичност при пациенти от рандомизираното рамо на PACE B. Въпреки че острата токсичност при СТРХ се появява по-рано, не се доказва статистиче-

таблица 2:
Проучване на
PACe



ска разлика между острата гастронинтестинална и генитоуретрална токсичност при СТРХ и тази при фракционирано лъчелечение. Като извод от получените резултати се доказва, че СТРХ е безопасен метод на лечение, който се асоциира с ниски нива на странични реакции. В следващите години трябва да бъдат публикувани и резултатите, свързани с БР^[7].

Дози при СТРХ – терапевтична еволюция

Лъчелечението при простатен карцином е в период на терапевтична еволюция, като фундаментално се увеличава общата доза при фракционираното облъчване до 80-86 g в рамките на 9 седмици или покачване на единичната доза при СТРХ (от 6.5 g до 9 g)^[8]. Тези режими на лечение получават все по-голяма доказателствена стойност от страна на туморния контрол и на ниската токсичност. От клинична гледна точка са все по-чест избор на ле-

чение от страна на пациентите. Ето защо само в периода 2010-2015 г. пациентите, преминали СТРХ при простатен карцином, са се умножили.

Мета анализи с над 6000 пациенти с простатен карцином, съобщават за проведена СТРХ при обща огнищна доза (ООД) 35-36.25 g, реализирана в пет фракции. Независимо че тази лъчетерапевтична схема се е наложила като стандарт, при който 95% от пациентите нямат БР за период от пет години, се забелязва тенденция в различни проучвания за така наречената „дозова ескалация“, която може да достигне до 45 g. И вероятно в бъдеще „правилната“ доза ще бъде в границите на ООД 40 g при дневна огнищна доза (ДОД) 8 g^[9].

Роботизирана стереотактична радиохирургия с кибернож

Кибернож (Assura Cyberknife®) е уникален с това, че е единствената гостъпна терапевтична комер-

сиална система, която динамично проследява простатата по време на доставянето на дозата и има възможността автоматично да коригира всеки един лъч в отговор на промяна или ротация на позицията на простатата. Линейният ускорител, включително генераторът на лъчите и колиматорни системи, са монтирани на голямо роботизирано рамо. Мониторинг на простатната позиция по време на облъчването се осъществява чрез ортогонални радиографии от kV (Киловолтна) система. Чрез предварително поставени четири златни фигурьшли в простатната жлеза се извършва триангулация, чрез която се установяват транслации и ротации на простатата от начално зададената планирана позиция. Кибернож системата използва роботизираното рамо да репозиционира даден лъч, за да компенсира всяко едно минимално отместване. Честотата на рентгеновото проследяване се настройва автоматично в зависимост от проследявания орган. В случая на простатното облъчване, начално зададената стойност е на всеки 20-60 секунди^[10].

Първата стъпка е правилно изготвената стратификация на риска по гореописаната схема, използвана от NCCN. Преди започване на анатомо-топографското планиране е необходимо да бъдат поставени четири златни фигурьшла в простатната жлеза. Те се използват за мониторинг на позицията в реално време през периода на облъчване. Периодът на мигриране на фигурьшлите и фиксация е между 7-10 дни. През това време е необходимо да се осъществи първият етап от анатомо-топографското планиране – извършване на КТ без контраст при дебелина на срезове 1 mm на



таблица 3

КРИТЕРИИ ЗА КРИТИЧНИТЕ ОРГАНИ

| | |
|----------------------|---|
| РТV | V (36.25 Gy) 95% |
| СТV | V (36.25 Gy) 99% |
| Пикочен мехур | V (37 Gy) <5 cc V (100%) <10% V (50%) <40% |
| Ректум | V (36 Gy) <1 cc V (100%) <5% V (90%) <10% V (80%) <20% V (75%) <25% V (50%) <40% |
| Булбус пенис | V (29.5 Gy) <3 cc |
| Тестиси | D (20%) <2 G |

подходящо имобилизиран пациент.

Всички пациенти са диагностицирани с помощта на МРТ на малкия таз и ПЕТ-КТ с галий. Това позволява осъществяване на „fusion“ (сливане) на двата образа и по-точно контуриране както на критичните органи, така и на туморния обем. Програмата, на която се извършват тези манипулации, както и последващото дозиметрично планиране е MultiPlan на Асигуа.

Масово използваната схема за лечение е пет фракции, като в годините дневната доза се покачва от 7 до 8 г. Контурираните критични органи са: ректум, пикочен мехур + стена на пикочен мехур, булбус пенис и тестисите. Едно от най-големите предизвикателства пред планирането на РСХР при простатен карцином е именно спазването на максимално допустимите дози в критичните органи. Част от критериите, които се следват при доза 36.25 г, са представени в Табл. 3^[11].

Заклучение

РСРХ при простатен карцином има сериозен потенциал да се наложи като разпознаваем терапевтичен метод при нискорискови и междунорискови пациенти с карцином на простатата. В подкрепа на това са и данните от провежданите мултицентрични проспективни проучвания. В България РСРХ с кибернож има своето бъдеще като иновативен метод. Важно е да се създаде национален протокол за провеждане на РСРХ при простатен карцином на апарат Кибернож, както и да се провежда динамичен мониторинг на пациентите, свързан с острата токсичност и проследяване на риска от БР. ■

Книгопис:

1. Поведение при простатен карцином Версия 2.2019г. Национален експертен борд МОРЕ 2019. Под редакцията на Д. Калеб.
2. De Vita, Helman S., Rosenberg S. Cancer. Principles and practice of oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2018.
3. Kishan AU, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. Semin Radiat Oncol. 2017;27:268-78.
4. ASTRO: ASTRO Model Policy, 2013.
5. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer (ed Version 1.2016). 2015.
6. Учебник по Онкология – Второ издание Арбулис 2021г. под редакцията на доц. Д-р Наталия Чилинзирова, гм.
7. Alison C Tree 1, Peter Ostler 2, Hans van der Voet 3, William Chu 4, Andrew Loblaw 4, Daniel et al Ford et PACE Trial Investigator Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. PMID: 36113498 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4.
8. Kupelian PA, et al., Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(4):988-93.
9. Michael J Zelefsky 1, Marisa Kollmeier 2, Sean McBride 2 et al Five-Year Outcomes of a Phase 1 Dose-Escalation Study Using Stereotactic Body Radiosurgery for Patients With Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer – PMID: 30611838 PMCID: PMC7525798 DOI: 10.1016/j.jrobp.2018.12.045.
10. King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. Technol Cancer Res Treat. 2003;2(1):25-30.
11. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: The Georgetown University experience DOI:10.1186/1748-717X-8-58.

Връзка между дивертикуларната болест и ТУМОРИ ИЗВЪН СЧТ

Американското изследване ESPRESSO проследява риска от развитие на онкологично заболяване сред 75 000 пациенти с диагноза дивертикуларна болест. Дивертикуларното заболяване може да се прояви със стомашно-чревно кървене, както и с дивертикулит – треска, гадене и коремна болка. Предишни изследвания са фокусирани върху развитието на колоректален карцином, докато този път центърът на проучването е развитието на тумор в други органи и системи. Учените откриват 33% повишен риск от тумор при шведски пациенти с дивертикуларна болест.

„Това е първото общонационално кохортно проучване, което демонстрира, че дивертикуларната болест е свързана с повишен, дългосрочен риск от рак извън ГИТ“, казва първият автор Wenjie Ma от Масачузетската обща болница. „Дивертикуларната болест е свързана с повишен риск от специфични видове рак, на белите дробове и черния дроб. Имайки предвид високото разпространение на дивертикуларното заболяване, нашите резултати подчертават необходимостта от информираност за рака, не само за колоректалния при пациенти с дивертикуларно заболяване“.

Старшият автор Йонас Ф. Лудвигсон добавя: „Има много изследвания върху екстраинтестинални тумори при други заболявания на червата като възпалителното заболяване на червата (IBD) и цьолиакия, но по-малко се знае за дивертикуларната болест“. Изследователите се надяват техните проучвания да се продължат от колеги в насока патогенеза, лежаща в основата на връзката между дивертикуларната болест и онкогенезата.