ARTYKUŁ ORYGINALNY / ORIGINAL ARTICLE

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja
© MEDSPORTPRESS, 2014; 3(6); Vol. 16, 339-349
DOI: 10.5604/15093492.1112535

Wyniki leczenia przerzutów raka stercza do kości po zastosowaniu radiochirurgii CyberKnife

The Results of Treatment of Prostate Cancer Bone Metastases after CyberKnife Radiosurgery

Aleksandra Napieralska[1(A,B,C,D,E,F)], Leszek Miszczyk[1(A,B,D,E)], Andrzej Tukiendorf[2(C)], Małgorzata Stąpór-Fudzińska[3(B,E)]

[1] Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska
[2] Zakład Epidemiologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska
[3] Zakład Planowania Radioterapii i Brachyterapii, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska
[1] Division of Radiotherapy, Marie Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Gliwice, Poland
[2] Division of Tumour Epidemiology, Marie Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Gliwice, Poland
[3] Division of Radiotherapy and Brachytherapy Planning, Marie Curie Memorial Cancer Centre and Institute, Gliwice, Poland

STRESZCZENIE

Wstęp. Przerzuty raka stercza do kości są często związane z silnymi dolegliwościami bólowymi. Standardowa radioterapia paliatywna nie zapewnia pełnego efektu analgetycznego u większości chorych. Radiochirurgia CyberKnife umożliwia precyzyjne leczenie niewielkich zmian zlokalizowanych w kościach lub w pobliżu narządów krytycznych, m.in. takich jak przerzuty raka stercza. Cel badań – wstępna ocena skuteczności radiochirurgii CyberKnife w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego z pojedynczymi przerzutami do kości.

Materiał i metody. 48 przypadków przerzutów raka stercza do kości (32 pacjentów) zostało poddanych radiochirurgii CyberKnife. Chorych leczono przy użyciu dawki frakcyjnej od 6 do 15Gy, dostarczonej w 1-3 frakcjach, do dawki całkowitej od 6 do 45Gy. PSA przed leczeniem wynosiło od 0,01 do 387ng/ml (średnia 28,67; mediana 3,12). Zmiany zlokalizowane były w kręgosłupie (31), miednicy (8), żebrach (5) oraz czaszce (4). Analiza statystyczna została przeprowadzona dla 12-miesięcznego okresu obserwacji przy użyciu hierarchicznego modelowania liniowego.

Wyniki. Stężenie PSA obniżyło się do 0,0-22,4 ng/ml (średnia 5,8; mediana 4,4) w ciągu pierwszego miesiąca obserwacji. Stwierdzono zależności liniowe pomiędzy dostarczoną dawką całkowitą i stężeniem PSA oraz nasileniem bólu. Pod koniec okresu obserwacji zanotowano efekt analgetyczny: u 28 chorych całkowity, a u 16 częściowy.

Wniosek. Radiochirurgia CyberKnife może stanowić skuteczną metodę miejscowego leczenia chorych z nielicznymi przerzutami raka stercza do kości, skutkującą redukcją bólu i stężenia PSA oraz wysokim odsetkiem kontroli lokoregionalnej.

Słowa kluczowe: radiochirurgia, CyberKnife, przerzuty do kości, rak stercza

SUMMARY

Background. Bony metastases from prostate cancer are often associated with severe pain. Standard palliative radiotherapy does not provide full analgesic effect in most patients. CyberKnife radiosurgery allows for the precise treatment of small lesions, such as prostate cancer metastases, located in bones or near critical organs. Object. Pilot study of the effectiveness of CyberKnife radiosurgery in the treatment of patients with bony oligometastases from prostate cancer.

Material and methods. CyberKnife radiosurgery was used in 48 cases of prostate cancer bone metastases (32 patients). Patients were treated with fraction doses of 6 to 15 Gy, delivered in 1-3 fractions, to a total dose of 6 to 45 Gy. PSA before the treatment varied from 0.01 to 387 ng/ml (mean 28.67; median 3.12). Lesions were located in the spine (31), pelvis (8), ribs (5) and cranium (4). Statistical analysis was performed for 12-months of follow-up using hierarchical linear modeling.

Results. PSA concentration decreased to 0.0–22.4 ng/ml (mean 5.8; median 4.4) during the first month of follow-up. Linear correlations were found between total dose delivered and PSA concentration and pain relief. At the end of the follow-up period, an analgesic effect was observed, with complete pain relief in 28 patients and partial in 16.

Conclusion. CyberKnife radiosurgery may be an effective method for the local treatment of patients with prostate cancer bone oligometastases, leading to a reduction of pain, reduced PSA concentration and a high rate of locoregional control.

Key words: radiosurgery, CyberKnife, bone metastases, prostate cancer

WSTĘP

Przerzuty do kości są najczęstszą (*ponad 70%)* lokalizacją rozsiewu raka stercza [1]. Czynnikami, które wiążą się z dużym ryzykiem rozsiewu choroby są duże stężenie PSA (≥ 20 ng/ml), zróżnicowanie nowotworu oceniane w skali Gleasona ≥7 oraz naciekanie raka poza gruczoł krokowy (cecha T≥3). Kostna lokalizacja przerzutów związana jest zwykle z silnymi dolegliwościami bólowymi, w leczeniu których zastosowanie mają chirurgia, teleradioterapia, izotopy promieniotwórcze, hormonoterapia, chemioterapia, bisfosfoniany oraz niesteroidowe i opioidowe leki przeciwbólowe. Czas przeżycia chorych od momentu wykrycia rozsiewu należy do jednego z najdłuższych, w porównaniu do innych nowotworów, i zawiera się w przedziale od 2 do 4 lat; tak więc skuteczne leczenie dolegliwości bólowych oraz profilaktyka złamań jest istotnym elementem terapii [1,2].

Radioterapia paliatywna/przeciwbólowa z użyciem dawki frakcyjnej od 3 do 8 Gy do dawki całkowitej zawierającej się w przedziale 8-30 Gy jest standardowym postępowaniem w przypadku bolesnych przerzutów do kości, jednak odpowiedź na leczenie jest zwykle krótka i trwa od 3 do 6 miesięcy [3]. Większość chorych (70-95%) odpowiada na ten rodzaj leczenia zmniejszeniem dolegliwości, jednak pełen efekt analgetyczny jest widoczny tylko u 25% chorych [1-4].

Radiochirurgia CyberKnife pozwala na precyzyjne leczenie niewielkich zmian zlokalizowanych blisko narządów krytycznych (takich jak rdzeń kręgowy), jak i tych, które znajdują się w obszarach uprzednio napromienianych. Dotychczas publikowane doniesienia odnoszące się do zastosowania radiochirurgii w leczeniu przerzutów do kości sugerują, że może być to skuteczna metoda leczenia u tych chorych. Uwagę zwraca również wysoki stopień miejscowej kontroli choroby sięgający 80-90% i niewielka toksyczność [3,5-16].

Celem pracy jest wstępna ocena skuteczności radiochirurgii opartej na zastosowaniu CyberKnife w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego z pojedynczymi przerzutami do kości.

BACKGROUND

Bones are the most common *(over 70%)* location for prostate cancer metastases [1]. Factors associated with a high risk of dissemination of the disease are high PSA concentration (≥20ng/ml), tumour differentiation according to the Gleason score ≥7 and cancer spread outside the prostate (T stage ≥3). Bony metastases are usually associated with severe pain which is treated by surgery, radiotherapy, radioactive isotopes, hormone therapy, chemotherapy, bisphosphonates and nonsteroidal and opioid analgesics. Overall survival from the moment of detection of metastases is among the longest compared to other cancers and ranges from 2 to 4 years. Therefore, effective pain therapy and prevention of fractures are important aspects of treatment [1,2].

Palliative/analgesic radiotherapy with fraction doses of 3 to 8 Gy to a total dose of between 8-30 Gy is the standard management in cases of painful bone metastases. However, the response to treatment is usually short-lived and lasts from 3 to 6 months [3]. Most patients (70-95%) respond to this treatment with a reduction of pain, but a full analgesic effect only appears in 25% of patients [1-4].

CyberKnife radiosurgery allows for precise treatment of small lesions located near critical organs (such as the spinal cord) as well as those which are found in previously irradiated regions. Available studies of the use of radiosurgery in the treatment of bone metastases suggest that this can be an effective method of therapy in these patients. Importantly, radiosurgery affords a high level of local control of the disease, reaching 80-90%, and low toxicity [3,5-16].

The purpose of the study is a preliminary evaluation of the effectiveness of CyberKnife based radiosurgery in the treatment of patients with prostate cancer bone oligometastases.

MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmował 48 przerzutów (32 pacjentów) raka stercza do kości leczonych promieniami z zastosowaniem radiochirurgii CyberKnife, w okresie od czerwca 2011 do grudnia 2013, w Zakładzie Radioterapii w Gliwicach. Warunkiem zakwalifikowania do leczenia była niewielka (1-5) liczba przerzutów, wyczerpanie możliwości leczenia za pomocą innych metod terapeutycznych i często także lokalizacja zmian (uniemożliwiająca standardowe leczenie ze względu

MATERIAL AND METHODS

The sample consisted of 48 prostate cancer bone metastases (32 patients) irradiated using CyberKnife radiosurgery from June 2011 to December 2013 in the Radiotherapy Division in Gliwice. Enrolment criteria were a low (1-5) number of metastases, previous failure of all other therapeutic methods, and often the location of lesions (disqualifying the patient from standard treatment due to the proximity of critical organs). The patients' age ranged from 51 to 84 years (mean 69).

na bliskość narządów krytycznych). Wiek leczonych chorych zawierał się w przedziale od 51 do 84 lat (średnia 69). Pierwotne zaawansowanie choroby zostało przedstawione w Tabeli 1. Szczegóły postępowania dotyczącego leczenia pierwotnego zawiera Tabela 2.

U 17 pacjentów zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona było równe lub większe od 7. Stężenie PSA przed leczeniem radiochirurgiczym wynosiło od 0,01 do 387 ng/ml (średnia 29,67; mediana 3,12). Wszystkie przerzuty zostały zdiagnozowane za pomocą scyntygrafii lub pozytonowej tomografii emisyjnej. U 20 chorych (63%) rozpoznano przerzuty do więcej niż jednej lokalizacji. 31 chorych w trakcie leczenia i podczas okresu obserwacji przyjmowało uzupełniającą terapię antyandrogenową. Wielkość leczonych zmian przerzutowych (średnia z 3 wymiarów) zawierała się w przedziale 0,7-5,5 cm (średnia 3,0; mediana 3,0). 31 (65%) leczonych guzów przerzutowych umiejscowionych było w kręgosłupie. Lokalizację zmian przedstawia Tabela 3.

Czas, który minął od wykrycia przerzutu do rozpoczęcia leczenia przy użyciu CyberKnife, wynosił od 1 do 77 miesięcy (średnia 13; mediana 3). Tak długie, w niektórych przypadkach, okresy pomiędzy wykryciem zmiany a jej napromienieniem, były związane z niedostępnością tej techniki w Polsce i brakiem możliwości zastosowania innych metod. Chorzy przed

Primary extent of the disease is presented in Table 1. Primary treatment details are listed in Table 2.

In 17 patient the Gleason score of tumour differentiation was equal to or greater than 7. PSA concentration before radiosurgery ranged from 0.01 to 387 ng/ml (mean 29.67; median 3.12). All lesions were diagnosed by scintigraphy or positron emission tomography. 20 patients (63%) were diagnosed with metastases in more than one location. 31 patients were taking complementary androgen deprivation therapy during the treatment and follow-up. The size of the metastatic lesions treated by radiosurgery (mean of three dimensions) ranged from 0.7 to 5.5cm (mean 3.0; median 3.0). 31 (65%) treated metastases were located in the spine. The locations of lesions are presented in Table 3.

The time from the detection of metastasis to the beginning of CyberKnife radiosurgery varied from 1 to 77 months (mean 13; median 3). In some cases, such long periods between lesion detection and the radiation therapy were associated with unavailability of this technique in Poland and lack of access to other treatment options. Before the beginning of the treatment patients were in a good general condition. Their ECOG performance status was 0 in 18 cases, 1 in 23, and 2 in only one case. Metastases in more than one location (2-5) were found in 36 cases.

Tab. 1. Pierwotne zaawansowanie choroby dla poszczególnych przypadków

Tab. 1. Primary disease stage in particular cases

TNM	I	IIA	IIB	III	IV
Liczba zmian Number of lesions	0	9	7	23	9

Tab. 2 Leczenia pierwotne stosowane w analizowanych przypadkach

Tab. 2. Primary treatment in particular cases

Leczenie Treatment	Ht	RTp	Chir	Chir+Ht	RTp+ Ht	RTpw+Ht	RTp+ Bt+Ht	Ct+Ht	Chir+ RTp+Ht	Chir+RTpw+Ht
Liczba zmian Number of lesions	9	2	1	7	7	9	1	2	5	5

Chir – leczenie chirurgiczne/surgery; RTp – teleradioterapia prostaty/teleradiotherapy of prostate; RTpw – teleradioterapia prostaty i obszarów węzłowych/teleradiotherapy of prostate and lymph nodes; Bt – brachyterapia/brachytherapy; Ct – chemioterapia/chemotherapy; Ht – hormonoterapia/hormone therapy

Tab. 3. Umiejscowienie przerzutów dla poszczególnych przypadków

Tab. 3. Location of metastases in particular cases

Umiejscowienie Site	Czaszka skull	kręgosłup – odcinek piersiowy thoracic spine	kręgosłup – odcinek lędźwiowy lumbar spine	żebra ribs	miednica pelvis
Liczba zmian Number of lesions	4	20	11	5	8

Tab. 4. Liczba przypadków, u których stosowano poszczególne schematy napromieniania

Tab. 4. Number of cases treated with particular radiation plans

Dawka całkowita Total dose (Gy)	6	8	10	12	15	16	18	18	20	22	24	27	30	36	45
Dawka frakcyjna Fraction dose (Gy)	6	8	10	12	15	8	6	9	10	11	8	9	10	12	15
Ilość frakcji Number of fractions	1	1	1	1	1	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3
Liczba zmian Number of lesions	1	9	1	1	2	11	3	1	3	2	1	4	5	2	2

rozpoczęciem leczenia znajdowali się w dobrym stanie ogólnym. W 18 przypadkach stan ogólny w skali ECOG oceniono na 0, w 23 na 1, a tylko w jednym przypadku na 2. Przerzuty do więcej niż jednej lokalizacji (2-5) zostały stwierdzone w 36 przypadkach.

Pacjenci byli leczeni przy użyciu dawki frakcyjnej (df) od 6 do 15 Gy (średnia 9; mediana 8) do dawki całkowitej (DC) zawierającej się w przedziale od 6 do 45 Gy (średnia 16) w czasie od 1 do 15 dni podanej przy zastosowaniu 1-3 frakcji (1 frakcję podano w 14, 2 frakcje w 17, a 3 frakcje w 17 przypadkach). Izodoza referencyjna (obejmująca całość zmiany i odpowiadająca dawce planowanej i podanej) wynosiła od 75% do 90% (średnia 83). Liczba chorych leczonych przy użyciu poszczególnych schematów napromieniania została przedstawiona w Tabeli 4.

Planowanie leczenia promieniami wykonywano w systemie MultiPlan na podstawie fuzji obrazów tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego i, w niektórych przypadkach, pozytonowej tomografii emisyjnej. Zmiany były napromieniane z użyciem technologii tracking`u, która pozwala na śledzenie umiejscowienia guza w trakcie leczenia i odpowiednią korekcję położenia wiązki oraz pozycji chorego w zależności od zmian jego położenia. Systemy śledzące oparte na lokalizowaniu zmian kostnych 6D Skull Tracking oraz Xsight Spine były wykorzystywane w leczeniu zmian zlokalizowanych w kręgosłupie, czaszce oraz miednicy. Przerzuty w zlokalizowane w żebrach i część zmian w miednicy były leczone w oparciu o systemy śledzące Fiducials Tracking i In Tempo. Oba pozwalają na leczenie guzów zmieniających swoje położenie (ze względu np. na ruchy oddechowe) w trakcie napromieniania. Wymagają one wcześniejszego wszczepienia odpowiednich markerów w obrębie przerzutów (lub w ich pobliżu) tak, aby umożliwić ich detekcję w trakcie napromieniania.

Nie odnotowano ostrych odczynów popromiennych.

Po leczeniu chorzy podlegali okresowym kontrolom. Czas obserwacji, dla którego dokonano obliczeń statystycznych, wynosił 12 miesięcy. Podczas

Patients were treated with fraction doses (fd) of 6 to 15 Gy (mean 9; median 8) to a total dose (TD) of 6 to 45 Gy (mean 16), delivered in 1-3 fractions (1 fraction was delivered in 14, 2 fractions in 17 and 3 fractions in 17 cases) over a period of 1 to 15 days. The reference isodose (covering the whole lesion and corresponding to the planned and delivered dose) varied from 75% to 90% (mean 83%). The number of cases treated with particular radiation regimens is presented in Table 4.

Radiation therapy was planned in the MultiPlan system on the basis of a fusion of computed tomography and magnetic resonance images and, in some cases, positron emission tomography images. Lesions were irradiated using tracking technology to allow tracking the location of the tumour during treatment and appropriate correction of beam position and the position of the patient depending on the change of tumour location. The tracking systems used for locating bone lesions were 6D Skull Tracking and Xsight Spine, and were used in the treatment of lesions located in the spine, skull and pelvis. Metastases in the ribs and part of the lesions within the pelvis were treated with the use of the tracking systems Fiducials Tracking and In Tempo. Both of them allow for treating tumours that change position due to, for example, respiratory movements during an irradiation session. They require previous implantation of suitable markers inside or close to the metastases so as to enable their detection during the irradiation.

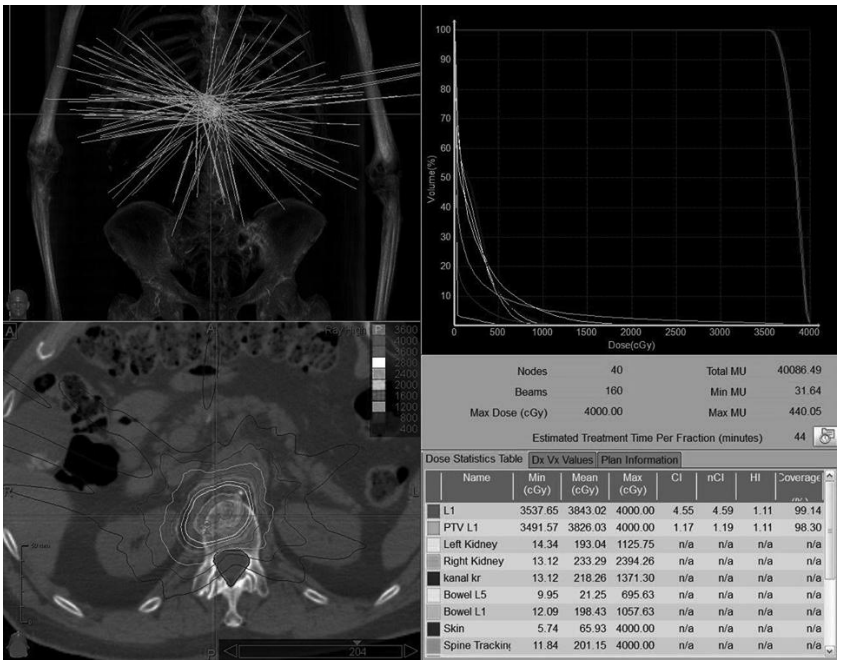
There were no acute radiation reactions.

After the treatment patients underwent periodic follow-up examinations. The period of follow-up included in the statistical analysis was 12 months. During the follow-up examinations, the first of which took place one month after the radiosurgery and subsequently every 3 months (1, 3, 6, 9 and 12 months after the treatment), PSA concentration, presence of pain and size of the irradiated metastatic lesions were evaluated. Size of the lesions was assessed, in 20 cases, on the basis of comparative radiologic analysis

badań kontrolnych, z których pierwsze odbywało się miesiąc po leczeniu radiochirurgicznym, a następne powtarzały się w odstępach 3-miesięcznych (1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy po leczeniu) oceniano stężenie PSA, obecność dolegliwości bólowych oraz wielkość napromienianej zmiany przerzutowej. Rozmiar zmian został oceniony na podstawie radiologicznej analizy porównawczej z badaniem obrazowym (TK/MR) wykonanym przed leczeniem w 20 przypadkach, według uproszczonych na potrzeby badania kryteriów wzorowanych na kryteriach RECIST. Kryteria te pozwoliły na zakwalifikowanie odpowiedzi do jednej z czterech kategorii – odpowiedzi całkowitej (ustąpienie ogniska nowotworowego), odpowiedzi częściowej (zmniejszenie wymiarów ocenianego ogniska w stosunku do wymiarów wyjściowych), stabilizacji (utrzymywanie się ogniska w wymiarach takich samych/zbliżonych do wyjściowych) lub progresji (zwiększenie ogniska ocenianego w stosunku do wymiarów wyjściowych), przy czym pojawienie się innych ognisk nowotworowych nie wpływało na miejscową ocenę rozmiaru zmiany. Obecność i natężenie dolegliwości bólowych oceniano podczas każdej wizyty kontrolnej, a wyniki przedstawiono za pomocą prostej skali opierającej się na subiektywnej ocenie pacjenta: 0 – dolegliwości bólowe obecne i utrzymujące się w takim samym natężeniu jak przed leczeniem, 1 – częściowe ustąpienie (zmniejszenie) dolegliwości bólowych, 2 – całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych. Ostatnia kontrola chorych objętych badaniem

with CT/MRI images taken before the treatment, according to RECIST-based simplified study criteria. According to these criteria, a patient's response to treatment could be qualified into one of four categories: complete response (resolution of the metastatic lesion), partial response (decrease in size compared to the initial size), stabilization (lesion size the same/similar to initial size) or progression (increase in size of the lesion compared to initial size). The presence of other lesions had no effect on local assessment of lesion size. The presence and intensity of pain was evaluated at each visit, and the results are shown by using a simple scale based on subjective pain assessment by the patient: 0- pain present and of the same intensity as before the treatment, 1 – partial pain relief (decrease), 2 – complete pain relief. The last follow-up examination took place at different times (patients were enrolled in the study at the time of qualification for CK radiosurgery), no later than 28 months after the treatment.

As PSA concentration values were assigned to patients at every stage of the study, i.e. at 1, 3, 6, 9 and 12 months of follow-up, analysis of risk factors influencing the differential levels of the tumour marker was performed with hierarchical linear modeling (an extension of linear regression to a model based on so-called nested data – for example, assigned to patients at different follow-up durations) [17]. With this method, analysis of variance of the dependent variables can be performed for different levels of



Ryc. 1. Plan leczenia zmiany przerzutowej zlokalizowanej w kręgosłupie

Fig. 1. Treatment plan for a metastatic lesion in the spine

odbywała się więc w różnym czasie (chorzy byli włączani do badania w momencie kwalifikacji do radiochirurgii CK); najpóźniej 28 miesięcy po leczeniu.

Z uwagi na przypisanie stężenia PSA pacjentom w każdym etapie badania, tj. w 1, 3, 6, 9 i 12 mies. obserwacji, analiza badanych czynników ryzyka, wpływających na zróżnicowanie markera nowotworowego dokonana została na podstawie hierarchicznego modelowania liniowego (jest to rozszerzenie regresji liniowej do modelu opartego na tzw. danych zagnieżdżonych – np. przypisanych pacjentom w próżnym czasie obserwacji) [17]. Metoda ta umożliwia analizę wariancji zmiennych zależnych dla różnych poziomów stratyfikacyjnych, zmiennych niezależnych (predyktorów) i wyznaczenie tzw. losowych współczynników zmienności. Uzyskane statystycznie istotne wyniki tej analizy dla założonej zależności liniowej, mogą świadczyć o zmienności stężenia PSA względem zastosowanych dawek radioterapeutycznych i czasu obserwacji. Do powyższej analizy wciągnięto dane pacjentów z przynajmniej dwoma pomiarami stężenia PSA w badanym okresie obserwacji (1 roku). Wyniki statystyczne uzyskano w programie komputerowym R [18].

W podobny sposób oceniono wpływ podanej dawki promieniowania na natężenie bólu.

Zależność pomiędzy wyjściową liczbą przerzutów a efektem leczenia sprawdzono za pomocą testu kolejności par Wilcoxona.

stratification of independent variables (predictors), and so-called random variation coefficients can be determined. Statistically significant results of this analysis were obtained for the assumed linear dependence, which may indicate that PSA concentration varied in relation to radiation doses used and duration of follow-up. This analysis included data of patients with at least two PSA concentration measurements during the follow-up period (1 year). Statistical results were obtained using the R software [18].

The effect of radiation dose on pain intensity was assessed in a similar way.

The correlation between the baseline number of metastases and treatment results was analysed using the Wilcoxon matched-pairs test.

WYNIKI

Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 5.

Wyestymowane parametry regresji hierarchicznej (Tabela 6) upoważniają do określenia następującej postaci zmienności stężenia PSA od zidentyfikowanych czynników ryzyka: PSA = –324 – 10,1*dc + 57*df + 8,8*miesiąc.

Po podstawieniu odpowiednich wartości zmiennych objaśniających można przewidzieć, jaka będzie przeciętna wartość zmiennej objaśnianej dla założonych warunków. Na uwagę zasługuje fakt odwrotnej zależności dawki całkowitej względem wartości PSA, a także wprost proporcjonalności dawki frakcyjnej na poziom markera. Jednocześnie wraz z upływającym czasem, na przestrzeni roku odnotowano wzrost stężenia markera nowotworowego – z każdym miesiącem przeciętnie o prawie 9 jednostek (Tabela VI).

Stężenie PSA obniżyło się do 0,0-22,4 ng/ml (średnia 5,8; mediana 4,4) w ciągu pierwszego miesiąca obserwacji. Stwierdzono liniową zależność pomiędzy stężeniem PSA a podaną DC. Wyższa DC korelowała z niższym stężeniem PSA i wraz ze wzrostem podanej dawki o 1 Gy, stężenie PSA obniżało się

RESULTS

The results are shown in Table 5.

The estimated parameters of hierarchical regression (Table VI) produced the following form of variation in PSA concentration with regard to the identified risk factors: PSA = –324 – 10.1*TD + 57*fd + 8.8*month

After substituting the appropriate values of explanatory variables, it is possible to predict what the average value of the explanatory variable will be for the assumed conditions. Of interest is the finding of an inverse relation of total dose to PSA concentration and a direct relation between the fraction dose and the level of the marker. Simultaneously, there was an increase in the concentration of tumour marker with time throughout the year, by a monthly average of almost 9 units (Table 6).

PSA concentration decreased to 0.0-22.4 ng/ml (mean 5.8; median 4.4) during the first month of follow-up. Linear dependence between PSA concentration and TD delivered was found. Greater TD correlated with lower PSA, which decreased by approximately 10 ng/ml with an increase in the dose of 1

Tab. 5. Wyniki cybernetycznej mikroradiochirurgii przerzutów do kości gruczolakoraka stercza (grupa przypadków kontrolowanych) podczas poszczególnych kontroli – stężenie PSA, odsetek częściowych i całkowitych regresji, obecność innych zmian nowotworowych, nasilenie dolegliwości bólowych

Tab. 5. Results of CyberKnife radiosurgery of bone metastases of prostate cancer (followed-up cases) during follow-up: PSA level, percentage of complete and partial regressions, presence of other metastases, pain intensity

Czas kontroli Time of follow-up		Przed / before CK*	1 mc po / 1 mo. after CK	3 mce po / 3 mo. after CK	6 mcy po / 6 mo. after CK	9 mcy po / 9 mo. after CK	12 mcy po / 9 mo. after CK	Ostatnia Kontrola Last follow-up
Stężenie PSA / PSA concentration (ng/ml)	Średnia Mean	29.7	5.8	32.6	31.9	125.5	85.8	557,1
	Mediana Median	3.1	4.4	3.6	2.9	9.2	5.7	11,1
% regresjii % of regressions	Całkowitych Total	-	4.2%	0%	4.2%	6.3%	6.3%	13%
	Częściowych/ stabilizacja Partial / stabilisation	-	0%	6.3%	8.3%	8.3%	8.3%	14,6%
Inne zmiany nowotworowe Other metastases			2	8	8	7	6	22
Dolegliwości bólowe** Pain			0-0%(0) 1-4.2% (2) 2-33.3% (16)	0-4.2% (2) 1-4.2% (2) 2-35.4% (17)	0-4.2% (2) 1-12.5% (6) 2-25.0% (12)	0-4.2% (2) 1-0% (0) 2-37.5% (18)	0-2.1% (1) 1-0% (0) 2-22.9% (11)	0-8.3% (4) 1-33.3% (16) 2-58.3% (28)

* - CK- radiochirurgia CyberKnife / CyberKnife radiosurgery **0- brak efektu przeciwbólowego / no analgesic effect, 1-częściowe ustąpienie dolegliwości bólowych / partial pain relief, 2 –całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych / complete pain relief

Tab. 6. Model liniowy hierarchiczny

Tab. 6. Multilevel mixed effects model for longitudinal data

Parametr / parameter	Średnia PSA mean PSA	błąd st. SE	wartość p p value
wyraz wolny / intercept	–324	88	0.0005
dawka całkowita / total dose [Gy]	–10,1	2,4	0.0002
dawka frakcyjna /fraction dose [Gy]	57,0	10,5	<0.0001
czas time [mies./months]	8,8	4,1	0.0358

o około 10 ng/ml (p=0,0002) (Tabela 6). Nie znaleziono zależności pomiędzy zróżnicowaniem nowotworu w skali Gleasona, wielkością lub umiejscowieniem zmiany przerzutowej i stężeniem PSA na podstawie hierarchicznego modelowania liniowego.

Podczas kontroli po trzech miesiącach po leczeniu radiochirurgicznym, posługując się prostą skalą oceny obecności i natężenia dolegliwości bólowych, stwierdzono zmniejszenie natężenia bólu – w 17 przypadkach całkowite, w 2 częściowe, a w 2 przypadkach nie zaobserwowano efektu analgetycznego. Pod koniec okresu obserwacji zaobserwowano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych u 28 chorych, a u 16 częściowe zmniejszenie bólu. W 4 przypadkach efekt przeciwbólowy nie został osiągnięty. Na przestrzeni

Gy (p=0.0002). (Table 6) No correlation was found between tumour differentiation according to the Gleason score, size, location of lesion and PSA concentration based on hierarchical linear modeling.

At the follow-up examination three months after radiosurgery, a simple scale for the presence and intensity of pain revealed a reduction in pain intensity, with complete pain relief in 17 cases, partial in 2 partial and no analgesic effect in 2 cases. At the end of follow-up, complete pain relief was observed in 28 patients and 16 patients demonstrated a partial pain reduction. In 4 cases, an analgesic effect was not achieved. During the first year of follow-up, based on hierarchical linear modeling, a statistically significant correlation was found between TD delivered

pierwszego roku obserwacji, na podstawie hierarchicznego modelowania liniowego zaobserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy dostarczoną DC a natężeniem bólu; z każdą kolejną dawką radioterapeutyczną wyrażoną w Gy, poziom bólu u badanych pacjentów zmniejszał się przeciętnie o 0,03 (CI95%= 0,01–0,05; p = 0,004). Czas od rozpoznania przerzutu do rozpoczęcia leczenia nie wpływał na uzyskany po 12 miesiącach obserwacji efekt analgetyczny.

Wielkość zmiany została oceniona w badaniach obrazowych (TK/MR) w trakcie czasu obserwacji w 20 przypadkach wg kryteriów opisanych w rozdziale „Materiał i metody". W 6 przypadkach zaobserwowano całkowitą, w 1 częściową odpowiedź (regresję), a w 6 uzyskano stabilizację rozmiarów przerzutu. 4 zmiany uległy miejsowej progresji. U wszystkich chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie stagnacją/regresją w trakcie okresu obserwacji, stwierdzono równoczesny rozsiew raka do innych narządów. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wyjściową liczbą przerzutów a stopniem kontroli miejscowej – efektem leczenia.

DYSKUSJA

Ocena uzyskanych wyników jest trudna ze względu na retrospektywny charakter badania, niewielką liczebność i dużą niejednorodność materiału – przedstawione przypadki różniły się zarówno pod względem wstępnego zaawansowania, przeprowadzonego wcześniej leczenia, jak i czasu, który minął od rozpoznania zmiany przerzutowej do leczenia radiochirurgicznego. Różnica w zastosowanych dawkach frakcyjnych i całkowitych wynikała zarówno z różnego założenia leczenia, liczby jednocześnie leczonych zmian, jak i stanu chorego, a w efekcie skutkowała innym (niższym w przypadku mniejszych dawek) spadkiem stężenia PSA. Krótki czas obserwacji lub jej brak, jak również stosunkowo niewielka liczba analizowanych przypadków nie pozwalają na jednoznaczną ocenę w poszczególnych podgrupach.

Liczba publikacji dotyczących radiochirurgicznego leczenia przerzutów raka stercza do kości jest niewielka, a opisywane w nich podgrupy małe, co utrudnia interpretację otrzymanych wyników. Publikacje dotyczące wyników leczenia radiochirurgicznego przerzutów do kości są liczniejsze, a ich wyniki bardzo obiecujące, lecz chorzy z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego stanowią tylko część badanej grupy chorych, a w niektórych publikacjach grupa ta nie była włączana do leczenia, dyskwalifikowana ze względu na równoczasową hormonoterapię lub rozpoznanie pierwotne nie było kryterium oceny wyników leczenia [4-6,9-13,15,16].

and pain intensity as pain intensity decreased by approximately 0.03 (CI95%=0.01–0.05; p = 0.004) for each unit of radiation dose (Gy). The time from the detection of metastasis to the beginning of treatment did not affect the analgesic effect at 12 months post treatment.

Sizes of lesions were evaluated using diagnostic images (CT/MRI) during the follow-up in 20 cases based on the criteria described in the 'Material and Methods' section. Complete response was observed in 6 cases, partial response (regression) in 1 and stabilization of lesion size was achieved in 6. Local progression of 4 lesions was found. In all patients who had not responded to treatment with stagnation/ regression, simultaneous dissemination of the cancer to other organs was observed. No correlations were found between the baseline number of metastases and the level of local control (i.e. the effect of treatment).

DISCUSSION

Evaluation of the results is difficult due to the retrospective character of this study, a small sample size and a high heterogeneity of the patients, with individual cases differing in terms of baseline stage, previous treatment and the time from the detection of the metastatic lesion to radiosurgery. Differences in fraction and total doses applied resulted either from different assumptions behind the treatment, the number of simultaneously treated lesions as well as the condition of the patient, resulting ultimately in different (lower with smaller doses) decreases in PSA concentration. The short follow-up or lack thereof as well as the relatively small number of cases does not allow for drawing unambiguous conclusions with regard to particular subgroups.

There are few publications relating to radiosurgical treatment of prostate cancer bone metastases and the subgroups in those studies were small, which makes interpretation of the results more difficult. Publications concerning the results of radiosurgery treatment of bone metastases are more numerous and their results are very promising, but patients diagnosed with prostate cancer constituted only a part of the study group, and in some publications this group was disqualified from the treatment due to simultaneous hormone therapy or primary diagnosis was not a criterion for assessing treatment outcomes [4-6,9-13,15,16].

Pomimo powyżej sformułowanych zastrzeżeń, jest to pierwsza w polskim piśmiennictwie próba oszacowania skuteczności radiochirurgii CyberKnife w leczeniu chorych z przerzutami raka stercza do kości. Liczebność badanej grupy, jak wspomniano, jest niewielka, lecz porównywalna do grup prezentowanych w zagranicznych doniesieniach.

DC i df stosowane w leczeniu przerzutów w naszym ośrodku miały dużo większy rozrzut (6-45Gy), aniżeli dawki stosowane w innych badaniach – 30-36Gy, 8-24Gy, 16,5-22Gy, co może wynikać z większego udziału chorych leczonych z założeniem paliatywnym w opisywanej przez nas grupie [7,8,14]. Różnica w użytych dawkach średnich była znacznie mniejsza – 16Gy w porównaniu do 20-20,2 i 30Gy [8,14,7]. W żadnej z cytowanych publikacji nie stwierdzono związku pomiędzy zastosowaną dawką a efektem leczenia, co może sugerować, że cel ten może zostać osiągnięty u niektórych chorych przy stosunkowo niskich df.

Po radiochirurgii CyberKnife ognisk przerzutowych zaobserwowano spadek stężenia PSA u chorych. Podobne obserwacje zostały odnotowane w przedstawianych wcześniej doniesieniach naukowych. Wyjściowa mediana PSA 3,12 (średnia 29,67) była porównywalna z PSA w publikacjach zagranicznych – 2,1 (rozrzut 0,13-36,4) i 5,4 (rozrzut 1,4-8,2) [8, 14]. Spadek stężenia PSA dotyczył większości chorych. Po miesiącu obserwacji stężenie to wynosiło 0,00-22,4ng/ml (średnia 5,8, mediana 4,4), co jest zgodne z wynikami innych badaczy, którzy również odnotowali spadek stężenia PSA po radiochirurgii do 0,17ng/ml (0,01-140) i 2,7ng/ml (0,14-10) [8,14]. Spadek stężenia PSA odnotowano również w trzecim z cytowanych badań [7]. W tym przypadku dotyczył on 32 z 38 badanych zmian (w 4 przypadkach zaobserwowano jego stabilizację). Jedno z badań, w którym u 18 na 32 leczonych włączono leczenie hormonalne w okresie radioterapii i obserwacji wskazuje, że chorzy mogą odnieść korzyść z tego typu leczenia skojarzonego, co pokrywałoby się z obserwacjami w naszej grupie badanej (31 na 32 chorych miało włączoną terapię antyandrogenową) [7]. Zaobserwowana przez nas odwrotna zależność liniowa między stężeniem PSA a dawką całkowitą oraz wprost proporcjonalna zależność pomiędzy wielkością dawki frakcyjnej a stężeniem PSA, mogłaby skłaniać do stosowania w radiochirurgii pojedynczych przerzutów raka stercza do kości podwyższonych dawek całkowitych, przy ich możliwym „rozdrobnieniu". Wynik taki jest jednak prawdopodobnie spowodowany stosowaniem dużych pojedynczych dawek w przypadku leczenia paliatywnego oraz mniejszych dawek frakcyjnych (w celu możności zastosowania istotnie

Despite these limitations, this is the first study in the Polish literature to attempt to estimate the effectiveness of CyberKnife radiosurgery in the treatment of patients with prostate cancer bone metastases. The size of the study group, as mentioned, was small, but comparable to groups presented in foreign reports.

The range of TD and fd used in treatment in our department was much greater (6-45 Gy) compared to those used in other studies (30-36 Gy, 8-24 Gy, 16.5-22 Gy), which may be due to a greater proportion of patients treated with palliative intent in our study [7,8,14]. The difference between mean doses applied was much lower (16 Gy vs. 20-20.2 and 30 Gy) [8,14,7]. None of the publications cited described a correlation between the dose and the effect of treatment, which may suggest that this objective can be achieved in some patients with relatively low fds.

PSA concentration decreased after CyberKnife radiosurgery of metastatic lesions. Similar observations have been reported in the studies quoted above. The baseline median PSA of 3.12 (mean 29.67) was comparable to median PSA in the foreign publications, i.e. 2.1 (range 0.13-36.4) and 5.4 (range 1.4-8.2) [8,14]. A decrease in PSA concentration was achieved in most patients. At the 1-month follow-up, total concentration was 0.00-22.4 ng/ml (mean 5.8; median 4.4), which is consistent with the results of other researchers, who also noted a decrease in PSA concentration after radiosurgery to 0.17 ng/ml (0.01-140) and 2.7 ng/ml (0.14-10) [8,14]. A decrease in PSA concentration was also observed in the third of the cited studies [7] in 32 of 38 examined lesions, with stable levels observed in 4 more cases. One study, in which 18 of 32 treated patients had hormone therapy started during radiosurgery and in the follow-up period, indicates that patients may benefit from this type of combined treatment, which is consistent with observations made in our study group (31 of the 32 patients were started on antiandrogen therapy) [7]. The inverse linear correlation between PSA concentration, total dose and a positive correlation between the size of fraction dose and PSA concentration observed in our study might speak in favour of using higher total doses, possibly "fragmented", in radiosurgery of prostate cancer oligometastases. This result is, however, probably due to the use of larger single doses in cases of palliative treatment and smaller fraction doses (in order to make possible the application of substantially higher total doses) in patients treated with radical intention. Therefore, interpretation of the correlation between the radiation dose delivered and the effect in this group appears to be justified only in the context of the total dose.

większych dawek całkowitych) w przypadkach chorych leczonych z intencją radykalną. Tak więc interpretacja zależności pomiędzy podaną dawką promieniowania a efektem w tej grupie chorych wydaje się być zasadna tylko w kontekście dawki całkowitej.

Dane dotyczące kontroli miejscowej w publikowanych doniesieniach są bardzo obiecujące – w jednym z nich progresja w trakcie okresu obserwacji została stwierdzona u 3 na 34 leczonych chorych, w pozostałych odsetek kontroli miejscowych wynosił od 83,0-98,8% (średnia 95,5) do 100% [7,14,8].

W żadnej publikacji dotyczącej radiochirurgicznego leczenia przerzutów raka stercza do kości nie oceniano wpływu tego leczenia na obecność i natężenie bólu. W publikacjach dotyczących radiochirurgicznego leczenia przerzutów do kości zauważyć można wysoki stopień kontroli dolegliwości bólowych. W badanej przez nas grupie pod koniec okresu obserwacji w 28 przypadkach odnotowano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych, a w 16 częściowe. Tylko u 4 chorych (8,3%) nie odnotowano efektu analgetycznego.

Data in published reports relating to local control are very promising – in one of them progression during the follow-up time was found in 3 out of 34 treated patients, and in others the local control rate ranged from 83.0-98.8% (mean 95.5) to 100% [7,14,8].

No publications regarding radiosurgical treatment of prostate cancer bone metastases have evaluated the impact of this treatment on the presence and intensity of pain. Publications relating to radiosurgical treatment of bone metastases note a high level of pain control. In our study group, at the end of the follow-up period there was complete pain relief in 28 cases and partial in 16. Only in 4 patients (8.3%), no analgesic effect was found.

WNIOSEK

Radiochirurgia CyberKnife może stanowić skuteczną metodę miejscowego leczenia chorych z nielicznymi przerzutami raka stercza do kości skutkującą redukcją bólu i stężenia PSA oraz wysokim odsetkiem kontroli lokoregionalnej.

CONCLUSION

CyberKnife radiosurgery may be an effective method for the local treatment of patients with prostate cancer bone oligometastases, leading to a reduction of pain, reduced PSA concentration and a high rate of locoregional control.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady`s Principles and Practice of Radiation Oncology 5th Edition 2008; str. 3929-3951.
2. Krzakowski M, Jędrzejczak WW, Kowalczyk JR. Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Gdańsk 2012; tom1, str. 310-342.
3. Guckenberger M, Hawkins M, Flentje M, Sweeney RA. Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS – a phase II trial. BMC Cancer. 2012; 12: 530.
4. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(3):594–605.
5. Sohn S, Chung CK. The role of stereotactic radiosurgery in metastasis to the spine. J Korean Neurosurg Soc. 2012 Jan;51(1):1-7.
6. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, i wsp. A prospective analysis of the clinical effects of stereotactic body radiation therapy in cancer patients with spinal metastases without spinal cord compression. Lancet Oncol. 2012 April; 13(4): 395–402.
7. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, i wsp. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Feb 1;82(2):889-97.
8. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. Front Oncol. 2013 Jan 22;2:215.
9. Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H, Pereira EB, Giacomini LA. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review. Einstein (São Paulo) vol.11 no.2 São Paulo Apr./ June 2013.
10. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976). 2007 Jan 15;32(2):193-9.
11. Guckenberger M, Goebel J, Wilbert J, i wsp. Clinical outcome of dose-escalated image-guided radiotherapy for spinal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 1;75(3):828-35.
12. Muacevic A, Drexler C, Kufeld M, Romanelli P, Duerr HJ, Wowra B. Fiducial-free real-time image-guided robotic radiosurgery for tumors of the sacrum/pelvis. Radiother Oncol. 2009 Oct;93(1):37-44.
13. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, i wsp. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: Phase 2 results. Practical Radiation Oncology. Online publication: Jun 2013.
14. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, Wowra B, Stief C, Staehler M. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 31:4, 455-460.

15. Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B, i wsp. Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases – University of Pittsburgh and Georgetown University experience. Journal of Neurosurgery, Spine 17:1, 11-18, published online May 11, 2012; DOI: 10.3171/2012.4.SPINE11902.
16. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, i wsp. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. J Neurosurg Spine 2:540–549, 2005.
17. Raudenbush S., Bryk A. Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods (2nd ed.). Sage Publications, Thousand Oaks, CA, 2001.
18. R Core Team. R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. http://www.r-project.org/.

Liczba słów/Word count: 5945 **Tabele/Tables:** 6 **Ryciny/Figures:** 1 **Piśmiennictwo/References:** 18

Adres do korespondencji / Address for correspondence
Aleksandra Napieralska
Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże AK 15, 44-101 Gliwice, tel. 511 701 940, e-mail: anapieralska@io.gliwice.pl

Otrzymano / Received *12.03.2014 r.*
Zaakceptowano / Accepted *15.05.2014 r.*