**Τίτλος διδακτορικού:**

" Απεικονιστική επιβεβαίωση τοποθέτησης ασθενών με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη στην ακτινοχειρουργική αντιμετώπιση μετά από σχεδιασμό με MRI και CT, σφάλματα λόγω κίνησης και ποιότητα ζωής των ασθενών"

**Εισαγωγή**

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια, παγκοσμίως, στους άνδρες [1]. Σε αναπτυγμένες χώρες, διαγιγνώσκεται όταν ο όγκος εντοπίζεται ενδοπροστατικά, λόγω του screening με τη δοκιμασία του ειδικού προστατικού αντιγόνου prostate-specific antigen (PSA)[[2](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/2)]. Σε νεοδιαγνωσθέντα καρκινώματα, οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την ταξινόμηση και τη λήψη της θεραπευτικής απόφασης είναι οι εξής ακόλουθοι: Α) Ανατομική έκταση της νόσου (μέγεθος όγκου, αριθμός – επίπεδο διηθημένων λεμφαδένων, παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων [TNM σταδιοποίηση]). Β) Ιστολογικό grade (Gleason score/grade group) και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου. Γ) Επίπεδο ορού PSA. Δ) Εκτιμώμενη έκβαση με διαφορετικές θεραπείες. Ε) Εμφάνιση τυχών παρενεργειών από κάθε θεραπευτική επιλογή. Ζ) Γενική κατάσταση ασθενούς, ηλικία, συννοσηρότητα. Η) Προτιμήσεις ασθενούς.

Υπάρχουν κάποια διαθέσιμα εργαλεία αξιολόγησης και ταξινόμησης του προ-θεραπευτικού κινδύνου. Αυτά είναι: α) η κατάταξη του D'Amico [3 - 6], β) η κατάταξη του NCCN, η οποία βασίζεται σε εκείνη του D'Amico, γ) η κλίμακα του Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) [7], δ) το νομόγραμμα του Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, ε) η ταξινόμηση της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (European Association of Urology-EAU) [8], ζ) της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (American Urologic Association – ΑUA)[9], η) οι προγνωστικές ομάδες του Cambridge [10].

Τα κλινικά εντοπισμένα νεοπλάσματα, βάση του NCCN διαιρούνται σε πολύ χαμηλού, χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου [11].

*Α) Στα πολύ χαμηλού κινδύνου νεοπλάσματα κατά NCCN*, η νόσος ανιχνεύεται μόνο κατόπιν βιοψίας του αδένα, γιατί έχει προηγηθεί μόνο αύξηση του PSA, χωρίς ανιχνεύσιμη μάζα στη δακτυλική εξέταση ή την απεικόνιση. Οι ασθενείς πρέπει να ανήκουν στην πρώτη παθολογο-ανατομική κατηγορία 1, στη βιοψία(Gleason score ≤6) και το PSA να είναι <10 ng/mL. Επιπροσθέτως η έκταση της νόσου πρέπει να είναι περιορισμένη (π.χ. < 3 θετικές βιοψίες, με λιγότερο από 50% διήθηση κάθε ιστοτεμαχίου και PSA density < 0.15 ng/mL/gram) [[11,12](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/13,36) ], σε απουσία συγκεκριμένων ιστολογικών στοιχείων π.χ. περιοχές με ηθμοειδές ιστότυπο ή ενδοπορικό στοιχείο, όχι έκφραση γονιδιακών μεταλλάξεων υψηλού κινδύνου (BRCA1, BRCA2, ATM και CHEK2), για ανάπτυξη μεταστάσεων και μοριακής ανάλυσης των προγνωστικών βιοδεικτών του ιστού (Oncotype DX, Prolaris, ConfirmMDx, Decipher). Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN [11], η ενεργή παρακολούθηση συστήνεται σε ασθενείς με προσδόκιμο ζωής >10 έτη [13, 14]. Αυτό προϋποθέτει στενή συνεργασία του ασθενούς. Παρόλα ταύτα αυτή η προσέγγιση μπορεί να δημιουργήσει άγχος στον ασθενή, ο οποίος τελικά θα επιλέξει να υποβληθεί σε θεραπεία (ακτινοθεραπεία ή ριζική προστατεκτομή).

*B) Ως κλινικά εντοπισμένα*-*χαμηλού κινδύνου νεοπλάσματα κατά NCCN*, ορίζονται εκείνα στα οποία δεν ψηλαφάται όγκος στον αδένα (η διάγνωση στηρίζεται μόνο σε βιοψία) ή νόσος εντοπισμένη στον ένα λοβό του αδένα, στη βιοψία (Gleason score ≤6), το PSA είναι <10 ng/mL, δηλαδή ανήκουν στην πρώτη παθολογο-ανατομική κατηγορία 1. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι οι εξής ακόλουθες: ενεργή παρακολούθηση, ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία (εξωτερική ή βραχυθεραπεία) [15, 16]. Δεν έχει φανεί υπεροχή της μιας θεραπευτικής επιλογής έναντι της άλλης, ούτε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση και στη 10ετή επιβίωση που σχετίζεται με τη νόσο [15,16].

*Γ) Ως κλινικά εντοπισμένο νεόπλασμα ενδιαμέσου κινδύνου κατά NCCN:* Oι ασθενείς εμφανίζουν πιο εκτεταμένη, ενδοπροστατική νόσο (π.χ. διηθεί > ήμισυ του ενός λοβού [T2b] ή διηθεί και τους δυο λοβούς [T2c] στην αρχική κλινική εξέταση ή απεικόνιση), αλλά χωρίς ανιχνεύσιμη εξωπροστατική επέκταση, ούτε διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του consensus του NCCN [11], οι ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου χωρίζονται σε ευνοϊκή και μη ευνοϊκή κατηγορία.

Η ευνοϊκή κατηγορία έχει τα εξής χαρακτηριστικά: T2b - T2c ή Gleason score 3+4 = 7 (grade group 2) ή PSA 10 - 20 ng/mL και ποσοστό θετικών βιοψιών <50 %. Η μη ευνοϊκή κατηγορία εμφανίζει τα εξής χαρακτηριστικά: T2b - T2c ή Gleason score 3+4 = 7 (grade group 2) ή Gleason score 4+3 = 7 (grade group 3) ή PSA 10-20 ng/mL.

Οι θεραπευτικές επιλογές που έχουν οι ασθενείς είναι οι ακόλουθες: Α)Ακτινοθεραπεία (εξωτερική ή βραχυθεραπεία), ± ταυτόχρονη ορμονοθεραπεία [12, 13]. Η απόφαση του να χορηγηθεί ταυτόχρονη ορμονοθεραπεία, μπορεί να κατευθυνθεί από τη μοριακή ανάλυση των προγνωστικών βιοδεικτών του ιστού (Oncotype DX, Prolaris, ConfirmMDx, Decipher) [16]. Β) Ριζική προστατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε περίπτωση παρουσίας μη ευνοϊκών προγνωστικών παραγόντων στην ιστολογική έκθεση του παθολογο-ανατομικού παρασκευάσματος όπως εξωπροστατική επέκταση, διήθηση σπερματοδόχων κύστεων ή λεμφαδένων, μπορεί να χορηγηθεί επικουρική ακτινοθεραπεία. Γ) Ενεργή παρακολούθηση.

*Τεχνικές ακτινοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο προστάτου*

Οι νεότερες σύμμορφες τεχνικές ακτινοθεραπείας, ειδικά η διαμορφούμενης έντασης (Intensity-Modulated Radiation Therapy - IMRT) και η απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-Guided Radiation Therapy - IGRT), αποτελούν τις νεότερες standard of care τεχνικές για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτου. Οι συγκεκριμένες τεχνικές επιτρέπουν τη χορήγηση υψηλών δόσεων στον όγκο-στόχο, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της δόσης που λαμβάνουν οι γειτονικοί υγιείς ιστοί. Κατά αυτόν τον τρόπο αυξάνεται ο τοπικο-περιοχικός έλεγχος της νόσου, μειώνεται η τοξικότητα -απώτερες παρενέργειες και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών [17].

*Α) Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (Three-dimensional conformal radiation therapy - 3D-CRT):* Χορήγηση της δόσης σε έναν καθορισμένο τρισδιάστατο όγκο, χρησιμοποιώντας απεικονιστικές μεθόδους και software υπολογιστή, προκειμένου να καθορισθεί ο στόχος και η κατανομή της δόσης στον προστατικό αδένα και τους γύρω ιστούς. Τα συμβατικά σχήματα της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούν δόσεις 1.8 - 2 Gy σε 38 - 45 συνεδρίες (συνολική δόση ≥76 Gy).

*Β) Διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (Intensity-modulated radiation therapy — IMRT):* Η IMRT αποτελεί μια εξελιγμένη μορφή της 3D-CRT τεχνικής, η οποία μπορεί να δημιουργήσει μια κατανομή δόσης, γύρω από ένα πολύπλοκο όγκο στόχο[18]. Σε αντίθεση με τη 3D-CRT, όπου μια ομοιόμορφη ένταση χορηγείται σε κάθε πεδίο, η IMRT χορηγεί μη ομοιόμορφες κατανομές δόσης στον όγκο στόχο, τροποποιώντας την ένταση του κάθε υποπεδίου της δέσμης[19]. Η IMRT επιτρέπει με μεγαλύτερη ασφάλεια την κλιμάκωση της δόσης, με ταυτόχρονη μείωση της προσλαμβανόμενης δόσης από τα γύρω όργανα, ιδιαίτερα το ορθό. Η ΙMRT θεωρείται standard of care τεχνική σε σύγκριση με τη 3D-CRT [20-22] και συστήνεται σε περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη που θα λάβουν μέτρια ή υψηλά υποκλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία (moderately hypofractionated ή ultrahypofractionated external beam RT), βάση των οδηγιών των επιστημονικών Εταιρειών (American Society for Radiation Oncology – ASTRO, American Society of Clinical Oncology – ASCO, American Urological Association - AUA)[23-27].

*Γ) Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (Image-Guided Radiation Therapy —IGRT):*Όταν χορηγείται ακτινοθεραπεία στον προστατικό αδένα, είναι σημαντικό να έχουμε ακριβή εκτίμηση της θέσης του, διότι μπορεί να διαφέρει καθημερινά. Η IGRT είναι μια τεχνική που μπορεί να εφαρμοσθεί με τη 3D-CRT ή IMRT. Απαιτεί την απεικόνιση πριν από κάθε συνεδρία, με σκοπό την επαλήθευση (tracking) της θέσης του όγκου και των γύρω οργάνων. Η IGRT συστήνεται όταν εφαρμόζεται IMRT, ιδιαιτέρως ως υποκλασματοποιημένη ή υπερ-υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία[28]. Yπάρχουν διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης της θέσης του προστάτη, πριν τη θεραπεία. Αυτές είναι η εμφύτευση fiducial με απεικόνιση megavoltage portal, απεικόνιση kilovoltage, υπέρηχος κοιλίας, cone beam CT, 4D-MRI και συστήματα μετάδοσης ραδιοσυχνοτήτων[26]. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες που χρησιμοποιούν IGRT, έδειξαν μικρότερα ποσοστά μετακτινικής τοξικότητας σε σχέση με τις μελέτες που δεν την εφάρμοσαν [27-34]. Με την εφαρμογή της IGRT μπορούμε να μειώσουμε τα περιθώρια στο σχεδιασμό και κατά συνέπεια της τοξικότητας από το ορθό και την ουροδόχο κύστη.

*Μέτρια υποκλασματοποίηση*: Σε ασθενείς που δεν απαιτείται ακτινοβόληση των λεμφαδένων, προτείνεται η υποκλασματοποίηση βάση των οδηγιών των εταιρειών ASTRO, ASCO και AUA [14, 26]. Μπορεί να εμφανισθεί μικρή αύξηση της τοξικότητας του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού [35].Ενώ ο βαθμός οξείας τοξικότητας είναι παρόμοιος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που αφορούν την απώτερη τοξικότητα. Υπάρχει μικρό follow-up πέραν της 5ετίας για τις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες. Η βέλτιστη κλασματοποίηση δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των εταιρειών AUA/ASTRO/ASCO συμπεριλαμβάνουν τα εξής σχήματα 60 Gy σε 20 συνεδρίες ή 70 Gy σε 28 συνεδρίες, διότι αυτά τα σχήματα έχουν το μεγαλύτερο evidence[26]. Προκλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι ο καρκίνος του προστάτη ανταποκρίνεται καλύτερα στα μεγαλύτερα κλάσματα [36-43].

*Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic body radiation therapy-SBRT):*Βάση των οδηγιών των NCCN [11], ASTRO/ASCO/AUA [11], η SBRT αποτελεί μια εναλλακτική τεχνική της συμβατικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, σε καλά επιλεγμένα περιστατικά χαμηλού ή ενδιαμέσου κινδύνου, που δεν χρειάζονται ακτινοθεραπεία λεμφαδένων [44-49]. Εφαρμόζεται υπερ-υποκλασματοποίηση (ultrahypofractionation) και η ακτινοθεραπεία χορηγείται σε ≤ 5 συνεδρίες ως μονοθεραπεία, ή σε 2 κλάσματα ως boost. Αυτή η τεχνική μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που μένουν μακριά από το ακτινοθεραπευτικό τμήμα.

Μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 38 μελέτες που εφάρμοσαν την SBRT σε 6116 ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, είχε ενδιάμεση παρακολούθηση 39 μήνες [47]. Μια μετα-ανάλυση 14 μελετών, έδειξε διάστημα ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής και συνολική 5-ετή επιβίωση 95.4% (95% CI 91.3-97.5). Οι μελέτες που συσχέτισαν τη συνολική επιβίωση, σύμφωνα με το NCCN risk group, έδειξαν 5-ετές διάστημα ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής σε χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου ίσο με 96.7% (95% CI 95.2-97.8) και 92.1% (95% CI 89.2-94.3) αντίστοιχα. Τα ποσοστά απώτερης τοξικότητας ≥3 ουροποιητικού και γαστρεντερικού ήταν 2 (95% CI 1.4-2.8) και 1.1 (95% CI 0.6-2.0) αντίστοιχα. Η αύξηση της δόση της SBRT συνδέθηκε με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου, αλλά και με αύξηση της απώτερης τοξικότητας του ουροποιητικού.

**Πρωτοτυπία: Εκτίμηση καταγεγραμμένων δεδομένων μετατόπισης, βασισμένων σε on-line 3D-3D ευθυγράμμιση και ποιότητας ζωής των ασθενών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη που θα υποβληθούν σε ακτινοχειρουργική.**

**Μελέτη των on-line 3D μετατοπίσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία**

Στην καθημερινή ακτινοθεραπευτική διαδικασία, η επιβεβαίωση της ορθής θέσης θεραπείας πραγματοποιείται μέσω 2D ή/και 3D απεικόνισης. Η 2D ευθυγράμμιση περιλαμβάνει τη λήψη 2D ακτινογραφιών (0° και 90°/270°) οι οποίες, στη συνέχεια, ευθυγραμμίζονται με τις αντίστοιχες DRR (οι οποίες παράγονται από τη CT σχεδιασμού). Οι ευθυγραμμίσεις γίνονται χειροκίνητα (manual registration) από τους τεχνολόγους-ακτινολόγους και αποθηκεύονται στον ηλεκτρονικό φάκελο θεραπείας του ασθενούς. Η μετατόπιση αφορά στην μετακίνηση της τράπεζας θεραπείας, ώστε το ισόκεντρο θεραπείας να συμπίπτει με το ισόκεντρο περιστροφής του Linac.

Η εκτίμηση του τυχαίου και του συστηματικού σφάλματος στην τοποθέτηση του ασθενούς, βασίζεται στον υπολογισμό της 3D μετατόπισης όπως αυτή υπολογίζεται από τις μετατοπίσεις στον προσθιοπίσθιο (ΠΟ), κεφαλουραίο (ΚΟ) και πλαγιοπλάγιο (ΠΠ) άξονα (Βλέπε ακόλουθη εξίσωση 1).

**Εξίσωση 1:** 3D Μετατόπιση =

όπου, x : μετατόπιση στον ΠροσθιΟπίσθιο (ΠΟ) άξονα

y : μετατόπιση στον ΚεφαλΟυραίο (ΚΟ) άξονα

z : μετατόπιση στον ΠλαγιοΠλάγιο (ΠΠ) άξονα

Οι παράμετροι που υπολογίζονται είναι α) η μέση τιμή μετατόπισης ανά ασθενή (*ΜΤ*), η μέση τιμή του πληθυσμού (*Μ*), η σταθερά απόκλιση των μέσων τιμών ανά ασθενή (*Σ*) και το RMS των σταθερών αποκλίσεων ανά ασθενή (*σ*) και αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Παράμετροι** |  | **Τύπος σφάλματος** |
| Μέση τιμή πληθυσμού μελέτης (Μ) | **.** Εκτίμηση της ακρίβειας της μεθόδου ακινητοποίησης. | Συστηματικό |
| Τυπική απόκλιση (SD) των μέσων τιμών ανά ασθενή (Σ) | Διασπορά των τιμών του δείγματος και ανάδειξη της επαναληψιμότητας της ακτινοθεραπευτικής διαδικασίας. | Συστηματικό |
| Root Mean Square τωνSD ανά ασθενή (σ) | Έλεγχος των on-line σφαλμάτων | Τυχαίο |

**Πίνακας 1 - Μέτρα διασποράς/Σφάλματα:** Στον πίνακα αναγράφονται τα μέτρα διασποράς που θα χρησιμοποιηθούν για την μελέτη εκφράζοντας την ύπαρξη συστηματικού ή τυχαίου σφάλματος.

(*Πηγή αναφοράς:* IPEM-On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy).

***Σκοπός της παρούσας μελέτης***

Θα γίνει ανάλυση καταγεγραμμένων δεδομένων μετατόπισης, βασισμένων σε on-line 3D-3D ευθυγράμμιση. Τα δεδομένα θα είναι ανώνυμα και θα αφορούν ασθενείς που θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία της περιοχής του προστάτη κατόπιν πλήρους ενημερωμένης συγκατάθεσης για εισαγωγή στη μελέτη.

Η προς ακτινοβόληση περιοχή, θα σχεδιασθεί με την ενσωμάτωση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), στο σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας. Η MRI αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής, διότι απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον προστατικό αδένα, τις σπερματοδόχες κύστεις, τους περιοχικούς λεμφαδένες και τα γειτονικά μαλακά μόρια.

Ο κάθε ασθενής θα τοποθετείται από τον τεχνολόγο-ακτινολόγο, σε ύπτια θέση, τα χέρια θα τοποθετούνται στο στήθος. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία με γεμάτη κύστη (μισή ώρα πριν, μισό λίτρο νερό, αφού έχει προηγουμένως αδειάσει την κύστη του, για διασφάλιση της επαναληψιμότητας). Για πιο αναπαυτική θέση και μεγαλύτερη ακινητοποίηση, θα γίνει χρήση του knee fix συστήματος.

Τα δεδομένα on-line ευθυγράμμισης θα ελέγχονται με βάση τα διεθνή πρότυπα όσον αφορά την μετατόπιση στους τρείς άξονες θεραπείας (ΠΟ-vertical, ΚΟ-longitude, ΠΠ-lateral). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η απόκλιση από την θέση θεραπείας που ορίζεται στην εξομοίωση είναι από 2 mm έως 5 mm σε κάθε άξονα. Θα υπολογίζεται ο μέσος όρος των μετατοπίσεων στον κάθε άξονα όπως και η τυπική απόκλιση. Μέσω αυτών, γίνεται ένας πρώτος έλεγχος εάν η μετατόπιση ξεπερνά τα όρια που έχουν παγκοσμίως θεσπιστεί.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών που πάσχουν από εντοπισμένο καρκίνο προστάτη και υποβάλλονται σε SBRT δεν έχει εκτιμηθεί ευρέως. Με την παρούσα μελέτη παρατήρησης, θα πραγματοποιήσουμε αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε αυτή την ομάδα ασθενών. Πιο συγκεκριμένα θα εκτιμήσουμε συμπτώματα ουροποιητικού συστήματος, γαστρεντερικού συστήματος και σεξουαλικής λειτουργίας. Θα διανείμουμε σταθμισμένα ερωτηματολόγια της EORTC – RTOG, στην ελληνική γλώσσα και αφού ζητήθηκε η σχετική άδεια χρήσης τους. Ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο είναι ο τοπικός έλεγχος της νόσου. Η μελέτη των ασθενών θα πραγματοποιηθεί στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

**Υλικό – Μέθοδοι**

**Πρωταρχικός σκοπός –πρωτεύον καταληκτικό σημείο**

* Ανάλυση καταγεγραμμένων δεδομένων μετατόπισης, βασισμένων σε on-line 3D-3D ευθυγράμμιση.
* Συμπτώματα ουροποιητικού [ Χρονικό διάστημα: 24 μηνών ]

Χρήση του ερωτηματολογίου EORTC QLQ - PR25 μετά την SBRT.

* Συμπτώματα γαστρεντερικού [ Χρονικό διάστημα: 24 μηνών ]

Χρήση του ερωτηματολογίου EORTC QLQ – PRT20 μετά την SBRT

* Σεξουαλική λειτουργία [ Χρονικό διάστημα: 24 μηνών ]

Χρήση του ερωτηματολογίου EORTC SHQ-C22 μετά την SBRT.

**Δευτερεύον καταληκτικό σημείο**

* Τοπικός έλεγχος της νόσου [ Χρονικό διάστημα: 24 μηνών ]

Χρήση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA)

**Κριτήρια επιλογής των ασθενών**

Άνδρες > 50 ετών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη

**Βιβλιογραφία**

1. Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.

2. [Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol 2015; 194:1534.](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/2)

3. [Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1425.](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/28)

4. [D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280:969.](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/30)

5. [Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017; 71:618.](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/31)

6. [Gnanapragasam VJ, Lophatananon A, Wright KA, et al. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study. PLoS Med 2016; 13:e1002063.](https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/32)

7. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. Cancer 2011; 117:5039.

8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017; 71:618.

9. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. J Urol 2018; 199:683.

10. Gnanapragasam VJ, Lophatananon A, Wright KA, et al. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study. PLoS Med 2016; 13:e1002063.

11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls (Accessed on October 14, 2020).

12. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jiménez M, et al. Development and Validation of a Novel Integrated Clinical-Genomic Risk Group Classification for Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018; 36:581.

13. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol 2018; 36:3251.

14. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. J Urol 2018; 199:990.

15. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1425.

16. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415.

17. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:3.

18. Melian E, Mageras GS, Fuks Z, et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:73.

19. De Neve W, Claus F, Van Houtte P, et al. [Intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator. Technique and clinical experience]. Cancer Radiother 1999; 3:378.

20.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; 307:1611.

21.Bauman G, Rumble RB, Chen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24:461.

22. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014; 65:124.

23.Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:151.

24.Wang L, Hoban P, Paskalev K, et al. Dosimetric advantage and clinical implication of a micro-multileaf collimator in the treatment of prostate with intensity-modulated radiotherapy. Med Dosim 2005; 30:97.

25.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; 66:654.

26.Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. J Urol 2018.

27.Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:649.

28.Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. J Urol 2018.

27.Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:274.

28.Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91:737.

29.Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1019.

30.Gill S, Thomas J, Fox C, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. Radiat Oncol 2011; 6:145.

31.Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84:125.

32.Sandler HM, Liu PY, Dunn RL, et al. Reduction in patient-reported acute morbidity in prostate cancer patients treated with 81-Gy Intensity-modulated radiotherapy using reduced planning target volume margins and electromagnetic tracking: assessing the impact of margin reduction study. Urology 2010; 75:1004.

33.Singh J, Greer PB, White MA, et al. Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85:1018.

34. Murray J, Griffin C, Gulliford S, et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2020; 142:62.

35. Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling TE, et al. Patient-Reported Functional Outcomes After Hypofractionated or Conventionally Fractionated Radiation for Prostate Cancer: A National Cohort Study in England. J Clin Oncol 2020; 38:744.

36. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol 2016; 34:2325.

37. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2017; JCO2016717397.

38. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol 2016; 17:1047.

39. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2013; 31:3860.

40. Hickey BE, James ML, Daly T, et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2019; 9:CD011462.

41. Avkshtol V, Ruth KJ, Ross EA, et al. Ten-Year Update of a Randomized, Prospective Trial of Conventional Fractionated Versus Moderate Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2020; 38:1676.

42. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1061.

43.Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2018; 36:2943.

44. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2019; 394:385.

45.Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2019; 20:1531.

46.King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. Radiother Oncol 2013; 109:217.

47.Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 104:778.

48.Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. J Clin Oncol 2014; 32:1195.

49. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Netw Open 2019; 2:e188006.

50. [Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007 Jun;8(6):475-87.](https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZRCwWK4nOK4tA6h9Ei4L3BUgWwNG0it.)

51. [Dess RT, Devasia TP, Aghdam N, Jackson WC, Soni PD, Smith CP, Mitchell AL, Suy S, Hamstra DA, Jolly S, Nguyen PL, Feng FY, Schipper MJ, Skolarus TA, Miller DC, Wittmann DA, Collins SP, Spratt DE. Patient-Reported Sexual Aid Utilization and Efficacy After Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Jun 1;101(2):376-386. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.055. Epub 2018 Jan 31.](https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZR05WK4wER0RA6h9Ei4L3BUgWwNG0it.)