

VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU KARCINOMOV PROSTATE

Borut Kragelj

Radioterpija ohranja pomembno mesto v zdravljenju malignomov prostate že več kot 30 let, vse od tedaj, ko se je v 60. letih pričela široka klinična uporaba megavoltnih obsevalnih aparatov bodisi s kobaltovimi izvori ali pa linernih pospeševalnikov. V teh letih se je vloga obsevanja spreminjala, kakor se je z razvojem tehnologije in kliničnih spoznanj spreminjal tudi terapevtski pristop. Pomembne novosti zadnjih dvajsetih let predstavlja uvedba in razvoj PSA (specifičnega prostatičnega antigena), uporaba transrektalnega ultrazvoka, uvajanje magnetne resonance kot tudi vedno boljših CT aparatov. Vse to je vodilo k odkrivanju zgodnejših stadijev bolezni, natančnejšemu ocenjevanju obsega bolezni kot tudi zgodnejšemu odkrivanju ponovitev bolezni. V zdravljenju so te spremembe pomenile povečano zanimanje za radikalne operativne posege obenem pa zahtevale ponovno opredelitev obsevalnega zdravljenja.

Z ozirom na cilje zdravljenja je obsevanje lahko radikalno z namenom, da dosežemo ozdravitev bolnika ali paliativno s ciljem lajšanja težav.

RADIKALNA RADIOTERAPIJA

Izbira bolnikov

Ključni problem je izbira bolnikov. V osnovi morata biti izpolnjena dva pogoja: prvi je, da je bolezen v fazi, ko se odločamo o načinu zdravljenja, še vedno omejena na prostato in drugi, da je pričakovana življenjska doba daljša od ocenjene verjetnosti preživetja ob naravnem poteku bolezni.

Ocena obsežnosti bolezni temelji na vrsti preiskav, ki bodisi neposredno prikažejo prostato in možna mesta razsoja, ali pa posredno prek koncentracije v serumu zrcalijo obsežnost obolenja.

Verjetno ključna je ocena malignosti tumorja. Preiskave, s katero bi jo lahko jasno ocenili, ni, vendar pa vsaj približen vpogled nudi ocena malignosnte stopnje na osnovi patomorfološke preiskave tkivnega vzora in opredelitve malignostne stopnje na osnovi Gleasonove lestvice.

Naraven razvoj bolezni je še zlasti ob dobro diferenciranih tumorjih lahko izredno počasen. Z naraščajočo starostjo bolnikov narašča tudi verjetnost, da smrt ne bo posledica malignoma, temveč spremljajočih obolenj. Zato so postavljene načelne meje, ki omejujejo radikalno obsevanje na pričakovano preživetje najmanj 15 let za dobro oziroma 5 let za slabo diferencirane tumorje. (Tabela 1)

Tehnika obsevanja

Standardno obsevanje je eno obsevanje dnevno, 5 dni na teden. Področje, ki ga obsevamo (tarčni volumen), je področje prostate ter seminalnih vezikul

TABELA 1: Preiskave za ocenitev ozdravljivosti karcinoma prostate z radikalno radioterapijo

preiskava stadij	DRP	UZ*	CT/MR	LS/LT **	PSA	Gleason	AF	scint.
T1,T2	+	+	+					
N0		neg.	neg	neg	-			
M0			neg	neg				
					pod 10		neg	
					10 do 20	pod 7	neg	neg

DRP: digitorektalni pregled prostate; UZ :ultrazvočni pregled z rektalno sondo, CT/MR: CT ali MR slikanje trebuha, PSA: serumska koncentracija za prostato specifičnega antigena, Gleason: patološka ocena stopnje malignosti, scint: scintigrafija kosti z Tc, LS/LT pregled medeničnih bezgavk s pomočjo laparoskopije ali laparatomije.

** preiskava ni nujna, ce je PSA pod 40ng/ml

oziroma regionalnih bezgavk, če ocenjena verjetnost subklinične invazije v ta področja presega 20%. Običajna celotna tarčna doza je v območju 60 do 65 Gy, dnevna 1,8 do 2 Gy. Obsevanje poteka brez prekinitev, v kolikor te niso nujne zaradi njegovih stranskih učinkov.

Rezultati obsevanja

Za dokončno oceno uspeha zdravljenja so nujna dolgotrajna sledenja. Verjetnost lokalne ponovitve z leti upada in je zanemarljiva šele po več kot 15-letnem sledenju. Po tem obdobju je verjetnost preživetja brez kliničnih znakov lokalne ponovitve več kot 90% pri stadiju T1 oziroma 70% pri stadiju T2. (Tabela 2)

Tabela 2: Učinkovitost klasičnega obsevanja z ozirom na stopnjo lokalne in sistemske kontrole

stadij	preživetje brez kliničnih znakov ponovitve		preživetje brez biokemičnih znakov napredovanja bolezni (PSA)	
	5 let	15 let	5 let	15 let
T1	92-96%	83%	74-76%	39%
T2	80-83%	65%	53-56%	15%
T3	70-72%	60%	38-45%	17%

Morbiditeta

Akutna toksičnost med samim obsevanjem je posledica poobsevalnega vnetja, v področje obsevanja zajetih organov, v prvi vrsti sečnega mehurja ter danke. Izraža se s pogostejšimi velikokrat pekočimi in zapovedovalnimi mikcijami ter s strani danke pogostejšim izločanjem večkrat zgolj sluzastega blata. Akutne težave se pojavijo bolj ali manj izražene pri vseh bolnikih, vendar so pri

manj kot polovici bolnikov nujne prekinitve obsevanja. Običajno izvenijo v okviru 1 meseca po zaključku obsevanja.

Kronične okvare so odvisne od celokupne tarčne doze in velikosti posamezne frakcije obsevanja. V okviru navedenih celokupnih doz (60 - 65 Gy) je verjetnost okvar majhna: Hude poškodbe, ki zahtevajo kirurško zdravljenje, nastopijo pri manj kot 1% obsevanih bolnikov, medtem ko so okvare, ki zahtevajo zgolj konzervativno zdravljenje, a lahko vplivajo na kvaliteto življenja, nekoliko pogostejše - prehodne nastopijo v do 20%, trajne pri manj kot 3% bolnikov. Običajni znaki so diareja, hematurija in hematohezija, redkeje genitourinarne strukture.

POOPERATIVNO OBSEVANJE

Tudi v okviru pooperativnega obsevanja je cilj zdravljenja ozdravitev bolnika. Razlog za dodatno lokalno zdravljenje po prostatektomiji je vprašljiva radikalnost operativnega posega ob preraščanju kapsule ali seminalnih vezikul s karcinomom, prisotnosti karcinoma v robovih operativnega preparata ali ob zasevkih v področnih bezgavkah. Vendar pa je izbor bolnikov omejen na skupino bolnikov, pri katerih dejansko lahko s obsevanjem prek zmanjšane verjetnosti lokalne ponovitve vplivamo na možnost ozdravitve. Med te sodijo predvsem bolniki z dobro diferenciranimi tumorji (Gleason pod 7) in med temi predvsem bolniki, pri katerih sega karcinomska infiltracija v robove odstranjenega tkiva. Pri bolnikih s slabo diferenciranimi tumorji je ob sumljivem ostanku po operaciji, brez dodatnega obsevanja sicer ugotovljena nekoliko slabša lokalna kontrola, ki pa ne vpliva na možnost ozdravljenja - slabša lokalna kontrola je pri teh bolnikih zakrita s hitrim sistemskim napredovanjem bolezni. V celem so izkušnje s pooperativnim obsevanjem omejene na retrospektivne preglede, zato je pooperativno obsevanje še vedno domena študij na eni in individualne odločitve ob vsakem bolniku posebej na drugi strani.

PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Pri bolnikih z diseminirano boleznijo je zdravljenje omejeno na lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja. Med te spadajo tako bolniki z jasnimi kliničnimi znaki razsoja kot tudi bolniki s t.i. subkliničnim razsojem, pri katerih lahko na osnovi napovednih dejavnikov kot so nivo serumske PSA, T stadij ali histološki gradus, domnevamo, da že obstajajo zasevki izven prostate, ki pa ostajajo izven razpoznavnega območja diagnostičnih preiskav. Zdravljenje teh bolnikov temelji na sistemski, v prvi vrsti hormonski terapiji, obsevanje pa je omejeno na posamezna žarišča bolezni, ki s sistemsko terapijo niso zadovoljivo umirjena. Razlogi za obsevanja so običajno bolečine praviloma ob kostnih zasevkih ali pa težave z odvajanjem urina ter blata zaradi lokalne razrasti tumorja. Velikost obsevanega področja, v prvi vrsti pa tarčna doza, sta v veliki meri odvisni od prognoze bolnika. Možnosti so od enkratnega obsevanja polovice telesa s tarčnimi dozami med 5 in 7 Gy ob zgolj nekajmesečnem pričakovanem preživetju do postopnega obsevanja prostatične regije pri bolnikih z vsaj klinično še na prostato omejenimi tumorji s 50 do 60 Gy v frakcijah med 1,8 do 2 Gy. Za

razliko od radikalnih obsevanj so doze pri paliativnih obsevanjih omejene na nivoje, pri katerih ne pričakujemo izdatnejših akutnih stranskih učinkov.

Posebnost v sklopu paliativnega zdravljenja predstavlja akutna parapareza ob razsoju v spodnja torakalna vretenca značilnem za prostato. Ob podporni terapiji s kortikosteroidi je nujno v zdravljenje čim prej vključiti tudi obsevanje okvarjene hrbtenice, ki ima zaradi radiosenzibilnosti prostatičnih karcinomov in še zlasti ob postopnem razvoju simptomov morda celo prednost pred operativno terapijo.

Lokalno napredovali karcinomi

Samosvojo skupino predstavljajo tumorji, ki bodisi obširno preraščajo celotno prostato (T2c), preraščajo kapsulo seminalnih vezikul z invazijo ali brez (T3). Označuje jo kljub odsotnosti kliničnih znakov velika verjetnost subkliničnega razsoja. Kontrola teh tumorjev je zato težavna z obeh strani : razsoja kot tudi velikega deleža lokalnih ponovitev. Z lokalnim obsevanjem je trajna lokalna kontrola dosežena pri približno polovici bolnikov, sistemska kontrola, če jo ocenjujemo z verjetnostjo biokemične remisije (PSA v mejah normale) po 10- do 15-letnem sledenju pa je dosežena pri manj kot 20% bolnikov. Zdravljenje lokalno napredovalih tumorjev temelji zato na sistemski terapiji, ki v kombinaciji z lokalno radioterapijo omogoča ne samo daljše remisije, temveč prek zmanjšanja tumorja še pred pričetkom obsevanja prostate tudi boljše lokalno kontrolo. Odprto ostaja vprašanje, ali lahko s kombinacijo sistemske hormonske terapije in lokalnega obsevanja vplivamo tudi na ozdravljivost bolnikov. Vsekakor je pri manjšem delu teh bolnikov bolezen tudi dejansko še omejena na prostato in nudi možnost ozdravitve. Pri teh bolnikih je tudi sistemska kontrola odvisna od lokalne kontrole bolezni.

Lokalna kontrola napredovalih tumorjev ob samem obsevanju je s polovičnim uspehom nezadovoljiva. S kombinacijo hormonske in radioterapije se ob zaenkrat še na 3 do 7 let omejenem času sledenja verjetnost lokalnih ponovitev skoraj prepolovi (Tabela3)

Tabela 3: Rezultati hormonske terapije in obsevanja v okviru prospektivnih, randomiziranih študij (GnRH = gonadotropin releasing hormone)

študija	št.bolnikov	stadij	RT doza	hor. terapija	% lokalnih ponovitev
RTOG 85-31	479	T3No ali TxN1	65-70Gy	GnRH agonist	17% (5 let)
	471			brez	32% (5 let)
RTOG 86-10	227	T2c-4	65 Gy	GnRH agonist + flutamid	16% (3 leta)
	223			brez	29% (3 leta)

Zaključek

Tehnološki razvoj in tudi boljše poznavanje radiobiologije tako tumorjev kot tudi zdravih tkiv sta prinesla spremembe tudi v tehnologijo obsevanj. Novi pristopi, ki obetajo boljše rezultate obsevalnega zdravljenja temeljijo, na natančnejšem obsevanju, ki ga omogoča načrtovanje obsevalnih polj s pomočjo CT (konformalno obsevanje) in pa na spremembah v obsevalnem režimu z obsevanjem v več manjših dnevniških frakcijah (hiperfrakcionirani obsevalni režimi). Te spremembe, ki v primerjavi s klasičnim obsevanjem povzročajo manj okvar, imajo za cilj dvig celotne tarčne doze in preko te boljše lokalne kontrole. Isti cilj lahko dosežemo s kombinacijo klasičnega obsevanja in implantacijo ostanka z iridijevimi žicami.

Vsekakor radioterapija še vedno ostaja pomemben člen v zdravljenju malignomov prostate. Moderna tehnika obsevanja, ki sledi razvoju tehnologije omogoča doseganje rezultatov, ki so primerljivi dosežkom radikalne kirurgije.