

RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE

Borut Kragelj

Onkološki inštitut Ljubljana

Izveček

Obravnava bolnikov z lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate vključuje radikalno kirurško zdravljenje, obsevanje, hormonsko zdravljenje in tudi zgolj opazovanje. Način obravnave je odvisen od stadija bolezni, agresivnosti raka, pričakovane življenjske dobe oz. starosti in želja bolnika.

Odločitev o obsevanju je podana v okviru multidisciplinarne obravnave bolnika in pogovora z bolnikom. Obsevanje je lahko izpeljano kot perkutano obsevanje (TRT), brahiradioterapija prostate (BRT) ali kombinacija obojega, in sicer kot začetno radikalno zdravljenje ali kot pooperativno oziroma reševalno zdravljenje po radikalni prostatektomiji (RP).

Kot začetno zdravljenje je BRT+/-TRT enako učinkovito, pri agresivnejših tumorjih pa verjetno učinkovitejše zdravljenje kot RP. Sodobna tehnika obsevanja omogoča nizko pojavnost resnih kroničnih zapletov in ohranja kvaliteto življenja.

Obsevanje je učinkovito tudi pri reševanju bolnikov, ki so začetno zdravljeni z RP. Neposredno po RP lokalno napredovalih tumorjev izboljša lokalno kontrolo in prepolovi sicer približno 50-% tveganje za ponovitev bolezni; ob ponovitvi bolezni po RP omogoča skoraj trem četrtinam bolnikom, ki so pravočasno obsevani (pred porastom vrednosti PSA > 0,5 ng/ml) ponovno dolgoletno remisijo.

Obsevanje je pri rizičnih rakih pogosto dopolnjeno z nekaj mesečno do 2- do 3-letno hormonsko terapijo.

Zapleti obsevanja so posledica kroničnega poobsevalnega vnetja sečnika, sečnice in danke. Ker edino vzročno zdravljenje s hiperbarično komoro ni odobreno za naše bolnike, je zdravljenje omejeno na lajšanje simptomov.

Meritve vrednosti PSA po obsevanju zagotavljajo zanesljivo odkrivanje ponovitev bolezni: porast vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo vrednostjo je po dogovoru standardni dokaz za ponovitev bolezni po radikalnem obsevanju oz. nad 0,2 ng/ml po pooperativnem/reševalnem obsevanju.

Radikalno obsevanje

Glede na podatke Registra raka je postal rak prostate najpogostejše maligno obolenje moških. Tveganje za nastanek in odkritje raka prostate je v porastu in je sedaj okoli 17-%. Ne glede na to ostaja okoli 3-% tveganje za smrt zaradi raka prostate v zadnjih desetletjih v veliki meri nespremenjeno. Slednje ni

zgolj rezultat zgodnejšega odkrivanja in učinkovitejšega zdravljenja, temveč pogosto neagresivne narave raka prostate in umiranja bolnikov zaradi spremljajočih bolezni. Zato ob standardnem aktivnem zdravljenju bolnikov s prostatektomijo, obsevanjem, hormonsko terapijo (HT) ali kemoterapijo prihaja v poštev tudi zgolj spremljanje bolnikov.

Odločitev o cilju obravnave in načinu zdravljenja je odvisna od začetne vrednosti PSA, histologije, velikosti prostate, simptomov bolezni, starosti in zmogljivosti bolnikov kot tudi spremljajočih bolezni oziroma pričakovanega preživetja ter predvsem stadija bolezni.

Slikovne preiskave za opredelitev stadija vključujejo CT ali MR trebuha ter scintigrafijo okostja in so pri asimptomatskih bolnikih smiselne predvsem v primeru visoke začetne vrednosti PSA (preko 20 ng/ml) in/ali lokalno napredovale bolezni (stadija cT₃ ali cT₄) in/ali visokega histološkega gradusa tumorja (GS 8-10) (2). PET/CT s holinom omogoča s 60- do 100-% občutljivostjo ter 90-% pozitivno napovedno vrednostjo zanesljivejšo diagnostiko zasevkov v bezgavkah kot klasičen CT ali MR in tudi večjo senzitivnost pri ugotavljanju skeletnih metastaz kot scintigrafija skeleta, zaradi česar je lahko alternativa standardnim slikovnim preiskavam pri ugotavljanju razsoja karcinoma. Referenčna preiskava za ugotavljanje regionalne razširitve bolezni ostaja razširjena pelvična limfadenektomija sicer ne povsem optimalno občutljivostjo (približno 90-%).

Bolnike z lokaliziranim rakom prostate in pričakovanim preživetjem, daljšim od desetih let ter začetno vrednostjo PSA pod 100 lahko zdravimo tudi z radikalnim obsevanjem v obliki perkutanega obsevanja, brahiradioterapije ali kombinacije obeh. Odločitev o načinu zdravljenja mora biti sprejeta na osnovi multidisciplinarnega pristopa v soglasju z bolnikom, ki mora biti seznanjen s potekom, učinkovitostjo in možnimi posledicami zdravljenja.

Teleradioterapija

Teleradioterapija (TRT) omogoča bolnikom z lokaliziranim rakom prostate dolgotrajne remisije v približno 80 %, 60–80 % in 35–65 %, upoštevajoč nizko, srednjo ali visoko rizičnost karcinoma. Učinkovitost obsevanja se pri teh bolnikih kaže tudi v zmanjšanju umrljivosti zaradi raka prostate. V dveh prospektivnih randomiziranih raziskavah se je z dodatkom radikalnega perkutanega obsevanja dolgoletni (potencialno tudi doživljenjski) HT specifična smrtnost v 10-letnem obdobju skoraj prepolovila (RR 0,44) z 8- do 10-% absolutno razliko v smrtnosti v tem obdobju. V obe raziskavi so bili večinoma vključeni bolniki z lokalno napredovalimi tumorji. Dodatna analiza T₁/T₂ pN₀ bolnikov, vključenih v raziskavo SPCG-7, je pokazala še izdatnejšo 16-% razliko v absolutni smrtnosti, kar nakazuje na večjo učinkovitost radikalnega obsevanja pri bolnikih z začetnimi raki prostate in smiselnost radikalnega lokalnega zdravljenja v zgodnem stadiju bolezni. Zmanjšanje smrtnosti z obsevanjem potrjuje tudi epidemiološka raziskava SEER, ki je z razslojevanjem bolnikov glede na rizičnost raka ugotovila, da se v 10-letnem obdobju po diagnozi bolezni z zunanjim obsevanjem tveganje za smrt v primerjavi s HT zmanjša za približno 30 %.

Kronične posledice obsevanja se lahko kažejo z inkontinenco urina z obstruktivnimi in iritativnimi mikcijskimi motnjami, redkeje s hematurijo. Pojavijo se lahko tudi pogostejša in urgentna odvajanja blata, redkeje hematohezije. Prav tako se lahko pojavijo težave z erekcijo. Težave so (predvsem) posledica kronične poobsevalne poškodbe sečnika, uretre, danke, esastega črevesa, žilja zunanega spolovila in kavernoznega živca oziroma t.i. rizičnih organov. Pogostnost in izrazitost okvar je odvisna od tega, v kolikšni meri se ti nahajajo v področju obsevanja, in ob tem prejete doze obsevanja. Zapleti so zato pogojeni z natančnostjo oziroma tehniko obsevanja in predpisano tumorsko dozo. Posledica zviševanja tumorske doze ob nespremenjeni tehniki je, ob sicer boljši tumorski kontroli, tudi porast kroničnih zapletov – kar je bilo vidno v doznih eskalacijskih raziskavah s tehniko 3D CRT, ki so utemeljile trenutno priporočeno tumorsko dozo 74–78 Gy. Sodobni tehniki obsevanja VAMT in IMRT ter slikovno vodeno obsevanje z večjo konformnostjo in točnostjo obsevanja omogočata, da izdatneje omejimo predvsem področje z visoko dozo obsevanih rizičnih organov in tako zmanjšamo posledice obsevanja ali da še nadalje dvignemo tumorsko dozo in kontrolo tumorja ob potencialno nespremenjeni toksičnosti. Že ob tehniki 3D CRT in tumorskimi dozami 74–78 Gy je incidenca resnih zapletov nizka (G3 glede na RTOG): 1–13 % za urinarne zaplete in 2–7 % za intestinalne. V dveh randomiziranih raziskavah z dolgoletno HT in z dodatnim obsevanjem s tehniko 3D CRT in tumorsko dozo 65–70 Gy ali brez tega je bil delež bolnikov z izrazitimi težavami z uriniranjem ali odvajanjem blata podoben v obeh skupinah (0,3–2,3 %), nekaj več težav z odvajanjem blata pri bolnikih, ki so prejeli tudi obsevanje, pa ni pomembno vplivalo na kvaliteto življenja. Cilj perkutanega obsevanja je v prvi vrsti lokalna kontrola bolezni. Ob sicer nizki incidenci klinično jasnih lokalnih ponovitev (pod 10 %) biopsije prostate ob biokemično dokazani ponovitvi bolezni kažejo, da je lokalna kontrola problematična in tudi morebiten vzrok za biokemično dokazano ponovitev pri več kot polovici bolnikov – praviloma z ostankom vitalnega karcinoma v področju primarnega tumorja. Raziskave so potrdile, da se z dvigom tumorske doze skoraj linearno izboljša tudi končna biokemično dokazljiva kontrola bolezni. Dvig obsevalne doze z nekdanj običajnih 64–68 Gy na 74–78 Gy je tako izboljšal absolutno biokemično dokazano kontrolo za približno 10 %, ni pa, vsaj do sedaj, izboljšal preživetja bolnikov. Sodobne obsevalne tehnike sicer dopuščajo tudi tumorske doze v območju 86 Gy, vendar uspešnost in varnost takega obsevanja še ni potrjena v randomiziranih raziskavah. Druga možnost je povečanje protitumorskega učinka prejete obsevalne doze, kar omogoča obsevanje s protoni, glede na biološke značilnosti raka prostate z α/β faktorjem med 0,9–2,2 to omogočajo tudi višji odmerki posameznih frakcij obsevanja (od sedaj običajnih 1,8–2,0 Gy) oziroma t.i. hipofrakcionirani režimi obsevanj in nenazadnje dodatek HT.

HT je že več kot 30 let sestavni del radikalnega obsevanja predvsem lokalno napredovalih rakov prostate. Tveganje za smrt zaradi raka prostate se z dodatno HT prepolovi. Manjša specifična umrljivost je očitna že po petih letih sledenja in taka ostane tudi po daljših opazovanjih. Po 10 letih je absolutna

razlika v specifični smrtnosti od 4 % za tumorje T_1/T_2 do 20 % v raziskavi EORTC, ki je vključevala pretežno bolnike z lokalno napredovalimi tumorji. Ob tem se izboljšajo tudi ostali parametri tumorske kontrole s 40- do 70-% zmanjšanjem tveganja za lokalno kot tudi klinično in biokemično dokazano ponovitev bolezni. Glede na absolutno razliko v biokemično dokazani kontroli bolezni je učinkovitost dodatne HT večja od dodatnega obsevanja oziroma dviga obsevalnih doz. Smiselnost dopolnilne HT je potrjena tudi pri začetnih tumorjih prostate, t.j. T_1/T_2 , še posebej če so prisotni dodatni rizični progno- stični dejavniki – povišane vrednosti PSA preko 10 oziroma višji histološki gra- dusa tumorja (GS več kot 6). Medtem ko je optimalno trajanje HT nedorečeno, je jasno, da je učinkovitost dopolnilne HT pogojena s pričetkom HT nekaj tednov pred pričetkom obsevanja in nadaljevanjem HT tudi med obsevanjem. Videti je, da je učinkovitost HT tako v smislu preživetja do napredovanja bole- zni kot skupnega preživetja pogojena s čim daljšim trajanjem zdravljenja. Kar glede na trenutno klinično prakso pomeni cca. 6–8 mesečno zdravljenje s HT za bolnike s tumorji T_1/T_2 in 2- ali večletno HT pri bolnikih z lokalno napredo- valo boleznijo. Posledica dolgotrajne HT je v večji meri okrnjena spolnost, ki pa ne vpliva na dožemanje kakovosti življenja, ki je na splošno nespremenjeno. Možno je, da je lahko posledica podaljšane HT tudi večja smrtnost zaradi krvnožilnih dogodkov.

Raziskave z dopolnilno HT so bile vodene delno ob 2D-tehnikii obsevanja, delno ob 3D CRT ter tumorskimi dozami med 60–70 Gy. Zato ni jasno, ali HT v enaki meri izboljša tudi rezultate sedaj standardnega obsevanja s tehniko 3D CRT s tumorskimi dozami preko 70 Gy. Vsekakor pa manj kot 10-% delež biopsij z ostankom bolezni po 76 Gy in dopolnilni HT kaže, da nadaljnje dvi- govanje TD ob kombiniranju HT in obsevanja ni smiselno.

Nejasnosti so tudi pri določanju tarčnih volumnov. Ker limfadenektomija ni splošno sprejeta kot rutinska preiskava za ugotavljanje razširjenosti bolezni in zaradi manj kot 50-% občutljivosti standardnih slikovnih preiskav pri odkrivanju regionalne razširitve bolezni je pri radikalnem obsevanju predvsem bolnikov s povišanim tveganjem za razsoj karcinoma v področne bezgavke, glede na evropske urološke smernice, dopuščena možnost t.i. elektivnega obsevanja področnih bezgavk. Smiselnost in učinkovitost obsevanja področ- nih bezgavk ni nedvomno dokazana in jo opravičuje le izboljšano preživetje do biokemično dokazane ponovitve bolezni v analizi podskupin v sklopu raziska- ve RTOG 94–13. Raziskava poudarja, da je ob odločitvi za pelvično obsevanje nujna neoadjuvantna HT in da je izboljšanje biokemične dokazane kontro- le bolezni povezano z obsevanjem celotne medenice oz. v obsevalno polje zajetih drenažnih bezgavčnih področij. S strani RTOG so izdana priporočila za označevanje bezgavčnih tarčnih volumnov, ki pa ne vključujejo nekaterih pogosto zajetih drenažnih področij, tako da tudi pri oblikovanju obsevalnih področij obstajajo možnosti za izboljšave. Pomembno je tudi, da obsevanje prostate, če se ob tem obsevajo tudi področne bezgavke, zaradi premikov prostate, ki ne morejo biti povsem kompenzirani s premikanjem bolnika, zah- teva uporabo večjih varnostnih robov, kar zmanjša natančnost obsevanja in s

tem tudi varnost visokodoznega obsevanja prostate. Ob 3D CRT obsevanju medeničnih bezgavk se tudi sicer poveča tveganje za poškodbe črevesa. Zato je sodobno obsevanje medeničnega področja sprejemljivo le ob uporabi tehnike obsevanja VAMT/IMRT.

Odločitev o tehniki obsevanja, dozi, področju in režimu obsevanja, kot tudi o dopolnilni HT, je individualna, prilagojena bolniku ter odvisna od spremljajočih bolezni, zmogljivosti bolnika in tudi od njegovih želja. Sodobno obsevanje zaradi zabrisanega prikaza tarčnih volumnov tako ni izvedljivo ob obojestranski kolčni protezi in je ob povečanem tveganju za zaplete le pogojno izvedljivo pri enostranski kolčni protezi. Zaradi tveganja za resne kronične zaplete so kontraindikacija za radikalno perkutano obsevanje tudi vnetne bolezni črevesa in predhodna obsevanja medeničnega prostora. Zapleti so pogostejši tudi po predhodnih obsežnih operativnih posegih v medeničnem prostoru, pri bolnikih z dolgoletno sladkorno boleznijo in bolnikih s terapevtskimi odmerki heparina in varfarina, kar sicer ne zapre možnosti zdravljenja s perkutanim obsevanjem, zahteva pa dodatne pogovore z bolniki in svetovanje o drugih načinih zdravljenja.

Brahiradioterapija z ^{192}Ir

Tehnika brahiradioterapije z ^{192}Ir (BRT) temelji na transrektalni UZ-vodeni transperinealni implantaciji prostate običajno s 15–20 iglami, načrtovanju obsevanja na osnovi UZ-, CT- ali MR-slik, 3D-planiranju ter računalniško vodenem obsevanju na obsevalnem aparatu, ki omogoča naknadno vstavitvev in nadzorovano vodenje radioaktivnega zrna vzdolž implantiranih igel. Tehnika v primerjavi z zunanjim obsevanjem omogoča natančnejše obsevanje prostate kot tudi karcinomskega področja znotraj prostate, predvsem pa manjšo obsevanost sosednjih organov, kritičnih za poobsevalne poškodbe. Kar skupaj z biološkimi lastnostmi visokih doznih odmerkov omogoča tumorske doze, ki so glede na aktualni obsevalni protokol na Onkološkem inštitutu primerljive s 110–124 Gy zunanjega obsevanja.

Obsevanje z BRT je izvedeno z eno ali dvema intersticijskima aplikacijama ter do štirimi odmerki (frakcijami) obsevanja na posamezno aplikacijo. Lahko poteka kot samostojno zdravljenje – praviloma pri bolnikih z nizkorizičnim rakom prostate – ali skupaj s TRT – pri bolnikih s srednje/visoko rizičnim oziroma lokalno napredovalim rakom prostate. Pomisleki glede dodatnega obsevanja področnih bezgavk so enaki kot pri perkutanem obsevanju. Prav tako nedorečena je dopolnilna HT, ki pa lahko ob optimalni izvedbi izboljša tudi rezultate BRT – vsaj pri visoko rizični skupini bolnikov. Vendar raziskav, ki bi jasno potrdile ali ovrgle smiselnost tako medeničnega obsevanja kot dopolnilne HT, ni.

Primerjava preživetij brez biokemično dokazanega napredovanja bolezni kaže, da je obsevanje, ki vključuje BRT, učinkovitejše kot perkutano obsevanje, predvsem pa primerljivo ali učinkovitejše tudi od radikalne prostatektomije. Petletna preživetja brez ponovitve bolezni po BRT so za visokorizične bolnike 56- do 99-%, za srednje rizične bolnike 65- do 100-% ter za nizko

rizične bolnike 81- do 98-%. Lokalna ponovitev bolezni je glede na izsledke sistematičnih biopsij prostate po biokemično dokazani ponovitvi bolezni tudi po BRT lahko vzrok za biokemično dokazano ponovitev pri približno polovici bolnikov. Vendar pa več kot 80-% trajna lokalna kontrola bolezni kaže na učinkovitost BRT. V kolikšni meri je učinkovitost BRT odvisna od višine oziroma t.i. biološkega ekvivalenta predpisane tumorske doze, ni jasno.

Resni kronični zapleti BRT same ali kombinacije s TRT so v prvi vrsti posledice poobsevalne okvare spodnjega urinarnega trakta, medtem ko so resne težave zaradi poobsevalne okvare danke redke. Groba incidenca resnih urinarnih težav je od 1 % do 11 %, vendar pa aktuarna metoda pokaže tudi do 30-% incidenco resnih urinarnih zapletov v petih letih po BRT. Pri približno treh četrtinah bolnikov je vzrok za težave striktura uretre, katere prevalenca z leti narašča. Redki resni zapleti vključujejo ponavljajoče krvavitve ter bolečine ob uriniranju oziroma zastoj urina. Kontinenca urina je praviloma po BRT v celoti ohranjena. Je pa inkontinenca pogosta, če je zaradi obstruktivnih težav po obsevanju opravljena transuretralna resekcija (TUR) prostate. Razlogi za izjemno raznolikost v pogostosti resnih urinarnih zapletov med posameznimi centri niso jasni, je pa okvara uretre oziroma sečnika verjetno pogojena z različnimi tehnikami, dozami in režimi obsevanja. V opravljenem pregledu bolnikov, zdravljenih na OI z BRT od leta 2006 do 2009, resnih GU zapletov ni bilo in tudi ne striktur uretre. Se pa že pred BRT prisotne obstruktivne težave po BRT ne izboljšajo, kar zahteva primeren izbor bolnikov za ohranjanje kvalitete življenja. Ne glede na težave s poškodbo sečnice so urinarne težave po BRT in perkutanem obsevanju primerljive z urinarnimi težavami po zgolj visokodoznem perkutanem obsevanju – kot je v celem primerljiva tudi kvaliteta življenja. Podobna je tudi pogostnost erektilne disfunkcije s približno 30-% prevalenco po prvem letu sledenja in 50-% prevalenco po petih letih sledenja. Pogostnost in izrazitost kroničnih težav po HDR (High Dose Rate) BRT (sami ali v kombinaciji s perkutanim obsevanjem) tudi ne odstopa od zapletov po zdravljenju z BRT v obliki trajnih vsadkov.

Preiskave, nujne za zdravljenje s konformalno BRT, vključujejo iste preiskave kot TRT ter dodatno še TRUZ prostate zaradi ocene odnosa prostate do danke in sramičnega loka oziroma izvedljivosti BRT. MR prostate je zaradi prikaza tumorja in ker BRT nudi tudi možnost dodatnega ciljanega obsevanja tumorja smiselna tudi pri nizkorizičnih bolnikih.

Pomisleki pri obsevanju bolnikov s kroničnim vnetjem črevesa, sladkorno boleznijo in bolnikov na antikoagulantni terapiji so enaki kot pri perkutanem obsevanju. Za razliko od perkutanega obsevanja lahko BRT, če prostata ni prevelika, izvedemo tudi pri bolnikih z eno ali obojestransko kolčno protezo. Zato pa je BRT, predvsem zaradi povečanega tveganja za kronične zaplete, problematična pri izrazito povečanem centralnem delu prostate, izraziti utešnitvi uretre in pri bolnikih, pri katerih je bila v preteklosti opravljena TUR. Ob obstruktivnih težavah je zato nujna urodinamska preiskava.

Absolutne kontraindikacije za izvedbo BRT so rektalna fistula, neprimernost bolnika za poseg v anesteziji in bolezenska stanja, ki zahtevajo neprekinjeno antiagregacijsko zdravljenje.

Indikacije in kontraindikacije za radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje vključuje:

- perkutano obsevanje (TRT)
- brahiradioterapijo z Ir192 (BRT)
- kombinacijo perkutanega obsevanja in brahiradioterapije (TRT-BRT).

Predvideno zdravljenje glede na rizične skupine:

- a) nizkorizični bolniki (T1-T2a; bGS pod 7; PSA pod 10)
zdravljenje: BRT ali TRT ali TRT-BRT
- b) srednje/visokorizični bolniki (>T2a; bGS 7 ali več; PSA nad 10)
zdravljenje: TRT + HT ali TRT-BRT + HT.

Za odločitev o smiselnosti radikalnega obsevanja potrebujemo naslednje podatke oziroma rezultate preiskav:

- začetna vrednost PSA (pred biopsijo)
- število biopsij prostate
- datum biopsije, s katero je rak potrjen
- bioptični GS
- število in mesto odvzema pozitivnih vzorcev
- število vseh vzorcev
- s tipanjem določena ocena stadija T
- ocena velikosti prostate s TRUZ
- scintigrafija skeleta*
- MR ali CT trebuha ali PET/CT s holinom*
- (DWE, DCE) MR prostate**
- stanje zmogljivosti
- podatek o spremljajočih boleznih (z oceno indeksa po Charlsonu)
- urodinamska preiskava***
- ob uvedeni HT: datum pričetka in vrsta HT

Opombe:

* ob PSA >20 ali cT3/4 ali GS 8-10

** preiskava je željena ne glede na rizičnost raka

*** ob obstruktivnih težavah in ev. BRT

Indikacije in kontraindikacije za radikalno obsevanje so naslednje:

1. Indikacije za radikalno obsevanje:
 - histološko potrjen rak prostate
 - stadij T₁₋₄, N₀, M₀
2. Kontraindikacije za radikalno obsevanje:
 - PSA>100

- pričakovana življenjska doba < 10 let
 - stanje zmogljivosti > 1
 - indeks Charlson > 1
 - izrazite težave z uriniranjem (=> 3 nočne mikcije)
 - vnetne bolezni črevesa
 - predhodno obsevanje medeničnega področja
 - rektalna fistula*
 - antiagregacijsko zdravljenje, ki ga ni možno prekiniti*
 - nesposobnost bolnika za poseg v anesteziji*
 - maksimalni pretok urina pod 13ml/sek*
 - obojestranska kolčna proteza ali osteosinteza medeničnih kosti**
3. Obsevanje ni priporočljivo ob:
- sladkorni bolezni, vodeni z inzulinom
 - antikoagulantnem zdravljenju s heparinom ali varfarinom
 - raku, odpornem na kastracijo
 - predhodnem obsežnem operativnem posegu v medeničnem prostoru**
 - velikosti prostate, ki presega 50 ccm*
 - obsežnem centralnem delu prostate, ki vtiskuje sečnik*
 - kontraindikacijah za MR*
 - veliki oddaljenosti prostate od perineja (ni dosegljiva ob rektalnem pregledu)*

Opombe:

* velja za BRT

** velja za radikalno perkutano obsevanje

Obsevanje po radikalni prostatektomiji

Obsevanje ob biokemično dokazani ponovitvi bolezni – reševalno obsevanje

Biokemično dokazana ponovitev bolezni oz. biokemični recidiv (BR) je opredeljena z vsako merljivo vrednostjo PSA, bodisi neposredno, t.j. en mesec po radikalni prostatektomiji (RP), bodisi potem, ko je bila ta določen čas po RP zunaj merljivih vrednosti. Ni soglasja glede klinično pomembnega BR, ki se v različnih publikacijah opredeljuje z enkratnim ali večkratnim porastom vrednosti PSA od preko 0,1 do preko 0,6 ng/ml. Najpogosteje uporabljena mejna vrednost je 0,2 ng/ml. Ta je sprejeta tudi s strani EAU in mora biti potrjena z dvema zaporednima meritvama vrednosti PSA. PSA Working Group je opredelila klinično pomemben BR z vrednostjo PSA, večjo od 0,4 ng/ml najmanj en mesec po RP, in ponovljeno meritvijo, ki pokaže enako ali višjo vrednost PSA. Ponovitev bolezni s porastom vrednosti PSA lahko pričakujemo pri več kot tretjini bolnikov po RP. Desetletna aktuarna ocena BR se tudi v sodobnih kirur-

ških poročilih giblje med 26 in 57 %. Kljub temu, da je BR lahko tudi posledica proliferacije prostatičnega tkiva ali neagresivnega raka, večina bolnikov z BR po RP umre zaradi raka prostate. Specifična 15-letna umrljivost po BR je okoli 50-%. Težave, povezane z oddaljenimi zasevki, se praviloma pojavijo šele po večletnem sledenju s 27- do 60-% verjetnostjo kliničnega napredovanja bolezni v petih letih.

Raziskave z biopsijami urertovezikalne anastomoze oziroma področja ležišča prostate pri bolnikih z BR potrjujejo prisotnost lokalne ponovitve bolezni pri nekaj manj kot polovici bolnikov. Da je lokalna razrast bolezni pomemben vzrok porasta vrednosti PSA po RP, potrjujejo tudi rezultati t.i. reševalnega obsevanja ležišča prostate oziroma male medenice po BR.

Reševalno obsevanje omogoča ponovno dolgoletno biokemično dokazano remisijo tretjini bolnikov z BR po RP. Kljub dolgoletnim remisijam je vpliv reševalnega obsevanja na preživetje bolnikov nejasen, morda zaradi prekratkih opazovanj. Izjema so bolniki z agresivnejšimi tumorji s kratkim podvojitvenim časom vrednosti PSA, pri katerih že manj kot 10-letno sledenje zadostuje za prikaz izboljšanja specifičnega preživetja.

Uspešnost obsevanja ob BR je odvisna od vrste dejavnikov, ki posredno razkrivajo biologijo, razširjenost in preostanek raka po RP – ocene GS po prostatektomiji, podvojitvenega časa vrednosti PSA (PSA DT), trajanja remisije po RP, začetne vrednosti PSA, patološkega stadija T in N, predvsem pa radikalnosti RP, ocenjene s prisotnostjo oziroma odsotnostjo tumorja v robovih odstranjene prostate. Raziskave potrjujejo uspešnost reševalnega obsevanja tudi pri bolnikih z velikim tveganjem razsoja, ki so bili do sedaj tradicionalno obravnavani zgolj s HT. Rezultate reševalnega obsevanja lahko izboljšamo s pravočasnim pričetkom obsevanja, t.j. ob kar najnižji koncentraciji PSA, z ustrežno dozo in izboljšanjem planiranja in tehnike obsevanja, pri izbranih bolnikih tudi z optimiziranjem obsevalnih polj na osnovi preiskav z MR in PET/CT oziroma dodatnim obsevanjem področnih bezgavk, kot tudi z dodatno prehodno uporabo HT. Začetni rezultati dveletne dopolnilne HT z bikalutamidom v raziskavi RTOG 96011, ki je bila predstavljena na ASCO 2010, kažejo po sedmih letih sledenja izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni.

Najpomembnejši napovedni dejavnik uspešnosti reševalnega obsevanja je višina vrednosti PSA pred pričetkom obsevanja. Možnost dolgoletne biokemično dokazane remisije je tem večja, čim nižja je vrednost PSA, in tem manjša, čim višja je vrednost PSA. Večina raziskav opisuje izrazito zmanjšanje učinka in le redke trajnejše remisije pri vrednostih PSA nad 1-2 ng/ml. Mejne vrednosti, nad katerimi je smiselnost reševalnega obsevanja vprašljiva, so ocenjene z: 1,0 ng/ml, 1,2 ng/ml, 1,5 ng/ml oziroma 2,0 ng/ml. Nasprotno nudi reševalno obsevanje bolnikom z nizko vrednostjo PSA in odsotnostjo ostalih neugodnih dejavnikov več kot 70-% možnost dolgoletnih remisij. Priporočilo Evropskega urološkega združenja zato je, da se reševalno obsevanje prične, še predno vrednost PSA ob ponovitvi bolezni ali ob ostanku bolezni po RP preseže 0,5 ng/ml. Pod temi pogoji petletno preživetje bolnikov z lokalno na-

predovalo boleznijo presega 70 % in je enakovredno preživetju bolnikov, ki so obsevani neposredno po operaciji.

Kronični zapleti reševalnega obsevanja se lahko pokažejo šele po večletnem sledenju. Nastanejo kot posledica kronične poobsevalne okvare danke, pogostejše pa so tudi težave z uriniranjem, tako zaradi porasta obstruktivnih kot tudi kontinenčnih motenj. Verjetnost kroničnih zapletov je odvisna od doze in tehnike obsevanja kot tudi od velikosti obsevanih področij. Resni kronični zapleti so ob sodobni tehniki obsevanja redki (pod 5 %) in v večini obravnavanih kazalnikov ne vplivajo na kakovost življenja. Nejasen je vpliv reševalnega obsevanja na potenco in zmožnost erekcije.

Mesto ponovitve bolezni ob BR občasno lahko ugotovimo s slikovnimi preiskavami in tudi potrdimo s histološkim ali citološkim pregledom. Namen je ločiti bolnike z lokalno ponovitvijo bolezni od bolnikov z razsojem v bezgavke ali kosti, kar na koncu omogoča odločitev o cilju zdravljenja. Nizka občutljivost slikovnih preiskav pri odkrivanju majhnih tumorjev, t.j. tumorjev, kakršne lahko pričakujemo pri bolnikih z vrednostjo PSA pod 0,5 ng/ml, kaže, da redna uporaba slikovne diagnostike pri tej za reševalno obsevanje optimalni skupini bolnikov ni smiselna. Pri višjih vrednostih PSA in sumu na lokalno ponovitev bolezni nudi DCE (Dynamic Contrast Enhanced) MRI ustreznejšo informacijo kot ostale slikovne preiskave. In nasprotno, pri bolnikih z morebitnim razsojem v bezgavke nudi PET/CT s holinom natančnejšo informacijo kot MR ali CT. Preiskava je najbolj učinkovita ob koncentracijah PSA preko 1 ng/ml ali ob kratkem podvojitvenem času vrednosti PSA. PET/CT odlikuje visoka pozitivna napovedna vrednost zasevkov v bezgavkah, vendar ob podcenjenem obsegu razsoja. V primerjavi s klasično scintigrafijo okostja nudi PET/CT s holinom tudi bolj točen prikaz skeletnih zasevkov – kljub morda slabšemu prikazu sklerotičnih lezij.

Dostopnost MR-limfografije je zaenkrat omejena. Če bo preiskava dostopna, bo omogočala z več kot 80-% občutljivostjo in 96-% negativno napovedno vrednostjo optimalen izbor bolnikov za dodatno regionalno zdravljenje.

Osnovni značilnosti poteka bolezni po BR sta izrazita raznolikost in dolg preseg med BR in kliničnim napredovanjem bolezni oziroma smrtjo zaradi raka prostate. Ločitev med klinično pomembnim BR, ki zahteva dodatno zdravljenje, in nepomembnim BR, ki ne ogroža bolnika, ni jasna. Čeprav posamezne raziskave kažejo na možnost izboljšanje preživetja, ni jasno, ali lahko z vzpostavljenimi biokemično dokazanimi remisijami dosežemo tudi daljše preživetje. Pri odločanju o zdravljenju BR moramo upoštevati tudi naravni potek bolezni in spremljajoče bolezni. Dokončna odločitev je sprejeta v soglasju z bolnikom. Nomogrami, tako tisti za oceno verjetnosti BR po RP kot tudi tisti za oceno uspešnosti reševalnega obsevanja, so izhodišče za pogovor z bolniki.

Postoperativno obsevanje

Razrast tumorja preko prostatične kapsule, predvsem pa prisotnost tumorja v resekcijskem robu, kažeta na približno 50-% verjetnost biokemično dokazane ponovitve bolezni v nekaj letih po radikalni prostektomiji (RP). Smiselnost po-

operativnega obsevanja je bila pri teh bolnikih ocenjevana v treh randomiziranih raziskavah: v ameriški raziskavi SWOG 8794 in dveh evropskih raziskavah, EORTC 2291 in ARO 96-02/AUO AP 09/95. Bolniki z zasevki v regionalnih bezgavkah so bili izključeni (SWOG, ARO/AUO) ali pa je bil njihov delež zanemarljiv (2 %) (EORTC). Nemerljiva vrednost PSA po operaciji je bila pogoj za vključitev bolnikov v študijo ARO/AUO. Vse raziskave so pokazale, da obsevanje prostatečne lože (SWOG, ARO/AUO) oziroma male medenice (EORTC) izboljša preživetje do BR oziroma prepolovi možnost biokemično dokazane ponovitve. Podaljšano je tudi preživetje do kliničnega recidiva oziroma pričetka HT. Izrazito se izboljša lokoregionalna kontrola – v raziskavi EORTC s kumulativno incidenco lokoregionalnih ponovitev po petih letih 15,4 % v kontrolni skupini in 6,3 % v skupini z dopolnilnim obsevanjem. V raziskavi SWOG se je po 13-letnem sledenju pomembno zmanjšala tudi incidenca oddaljenih zasevkov (HR 0,71) ter podaljšalo preživetje brez oddaljenih zasevkov s približno 20-% absolutno razliko v 10-letnem obdobju. Manj prepričljiv je vpliv pooperativnega obsevanja na preživetje. Ob prekratkem sledenju v študiji ARO je v raziskavi EORTC tudi po 10-letnem sledenju ostala razlika v preživetju nepomembna. V raziskavi SWOG je ta sicer statistično pomembna, vendar z zmanjšano smrtnostjo zaradi spremljajočih bolezni, ki so bile sicer vzrok za smrt pri 68 % bolnikov. Dopolnilno obsevanje izboljša rezultate ne glede na stadij T, GS in vrednost PSA pred obsevanjem, vendar pa tako raziskava EORTC kot tudi ARO poudarita smiselnost obsevanja predvsem pri bolnikih s pozitivnim resekcijskim robom.

V kolikšni meri je pooperativno obsevanje vplivalo na kakovost življenja, ni jasno, se pa s pooperativnim obsevanjem poveča možnost kroničnih zapletov. Vendar so to predvsem manjše težave, medtem ko incidenca (kumulativna) resnih zapletov (G3-RTOG) ostane po petih letih pri obeh skupinah bolnikov podobna (2,6-% pri opazovanih bolnikih in 4,2-% pri obsevanih, $p=0,08$). Porast težav pri obsevanih bolnikih je bila v raziskavi EORTC predvsem posledica črevesnih zapletov, raziskava SWOG pa kaže, da se z obsevanjem lahko poveča tudi možnost uretralnih striktur z incidenco 9,5 % in 17,8 % v skupinah brez dopolnilnega obsevanja in z njim kot tudi inkontinence urina z 2,8-% in 6,5.% incidenco brez dodatnega obsevanja oziroma z njim.

Pomen HT pri pooperativnem obsevanju je bil ocenjevan predvsem v sklopu retrospektivnih pregledov – pregled raziskav z analizo NNT (Number Needed to Treat) kaže, da ima HT tudi v sklopu pooperativnega obsevanja podoben učinek kot pri primarno radikalno obsevanih bolnikih. Opravljene raziskave kažejo, da z obsevanjem prostatečne lože pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo (pT_3) ali neradikalno odstranjenim tumorjem v nekaj mesecih po RP zmanjšamo možnost lokalne in biokemično dokazane ponovitve bolezni. Zaradi morda še vedno prekratkih opazovanj, na kar kaže nizka incidenca sistemskega razsoja, ali zaradi uspešnosti naknadnega reševalnega obsevanja bolnikov v kontrolnih skupinah (cca. 30 % v raziskavi SWOG oziroma 50 % v EORTC) ostaja nedorečen vpliv na preživetje. Dodatno težavo pri takojšnjem pooperativnem obsevanju predstavlja tudi pretirano zdravljenje skoraj polo-

vice bolnikov, pri katerih kljub lokalno napredovali boleznim po RP ne pride do ponovitve bolezni. Za razliko od sicer uveljavljenih pooperativnih obsevanj bolnikov z raki nekaterih drugih lokalizacij, kot npr. dojke ali danke, omogoča spremljanje serumske PSA zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni – praviloma nekaj let pred klinično jasno ponovitvijo. S spremljanjem serumske PSA in reševalnim obsevanjem se lahko izognemo pretiranemu zdravljenju, hkrati pa je pravočasno pričeto reševalno obsevanje tudi učinkovito. Trenutno potekajo raziskave, za katere upamo, da bodo jasno pokazale, kateri od obeh pristopov omogoča boljše rezultate, vendar pa rezultati vsekakor ne bodo jasni v bližnji prihodnosti. Rezultati dosedanjih primerjalnih raziskav kažejo na enako učinkovitost – vendar pod pogojem, da je reševalno obsevanje pričeto pravočasno. Odločitev o pooperativnem obsevanju bolnikov z lokalno napredovalo boleznijo je zato individualna in v veliki meri odvisna tudi od starosti bolnika in od dodatnih rizičnih dejavnikov, predvsem neradikalne odstranitve tumorja.

Posebna skupina bolnikov, pri katerih prav tako prihaja v poštev pooperativno obsevanje, so bolniki, pri katerih ob pelvični limfadenektomiji ugotovimo razsoj bolezni v področne bezgavke. Za to skupino bolnikov je značilno: približno 50-% biokemično dokazana ponovitev bolezni v dveh letih, približno 50-% klinična ponovitev v petih letih in tudi približno 50-% specifična umrljivost v desetih letih po RP. Standardno nadaljnje zdravljenje je takojšnja ali odložena HT. Dodatno obsevanje glede na posamezne opazovalne raziskave lahko izboljša preživetje tudi teh bolnikov. Kronični zapleti brez resnejših težav so sprejemljivi. Vendar pa je glede na omejitve opazovalnih raziskav odločitev o dopolnilnem obsevanju individualna in sprejeta v dogovoru z bolnikom.

Indikacije in kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje

Za odločitev o smiselnosti pooperativnega/reševalnega obsevanja potrebujemo naslednje podatke oziroma rezultate preiskav:

- začetna vrednost PSA (pred prostatektomijo),
- datum radikalne prostatektomije,
- patološka ocena GS,
- patološka opredelitev stadija z oceno ekstrakapsularne razrasti tumorja, vraščanja tumorja v semenske mešičke, razsoja v regionalne bezgavke s št. odstranjenih bezgavk,
- patološka ocena kirurških robov,
- opredelitev mesta morebitnega ostanka,
- vrednost PSA po operaciji (in datum),
- vrednost PSA ob porastu (in datum),
- vrednost PSA ob zadnji določitvi (in datum),
- digitorektalni pregled in TRUZ,
- biopsija lokalnega recidiva (če je viden s TRUZ/ali tipen z DRP),

- MR medenice pri vrednosti PSA > 0,5 ng,
- PET/CT s holinom pri vrednosti PSA > 1,0 ng/ml ali podvojitvenem času PSA < 6 mes.

Indikacije in kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje so naslednje:

1. Indikacije za pooperativno^a/reševalno^b obsevanje:

- R1 resekcija – pozitivni kirurški rob^a,
- pN1^a,
- rastoča vrednost PSA po RP^b.

Opombe:

*izjema so lahko bolniki z ali:

a) PSA < 1ng /ml

a) MR/TRUZ vidnim lokalnim recidivom, potrjenim s citološko/histološko preiskavo

b) odsotnostjo oddaljenih zasevkov ob PET/CT preiskavi s holinom

2. Kontraindikacije za pooperativno/reševalno obsevanje:

- sledilna vrednost PSA preko 0,5 ng/ml*,
- oddaljeni zasevki,
- pričakovano preživetje krajše od 10 let,
- napredovanje bolezni ob HT,
- predhodno obsevanje medeničnega področja,
- vnetne bolezni črevesa,
- rektalna fistula.

3. Obsevanje ni priporočljivo ob:

- sladkorni bolezn, vodeni z inzulinom,
- antikoagulantnem zdravljenju s heparinom ali varfarinom.

Zaradi velikega števila citiranih enot (130) je seznam literature na voljo pri A. Duratovič.