

Obsevanje raka prostate

Prostate cancer radiotherapy

Janka Čarman

Asist. mag. Janka Čarman, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

Bolnike z rakom prostate obsevamo z namenom ozdravitve (radikalno), poop-erativno dopolnilno/reševalno (za zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni po operaciji/ozdravitve ob naraščanju vrednosti za prostato specifičnega antigena) ali paliativno (z namenom lajšanja težav ob napredovali bolezni). Obsevanje raka prostate v primerjavi z radikalno prostatektomijo omogoča primerljiv nadzor bolezni in kakovost življenja. Vsak bolnik mora biti seznanjen z možnostmi zdravljenja in zapleti ter imeti aktivno vlogo pri odločitvi o zdravljenju. Dokumentacijo bolnikov z novoodkritim rakom prostate obravnava multidisciplinarni konzilij (urolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog, radiolog).

Ključne besede: rak prostate, obsevanje, multidisciplinarni konzilij

ABSTRACT

Patients with prostate cancer are irradiated with radical intent (to cure), post-operative adjuvant/salvage (to reduce the risk of recurrence of the disease after surgery/to cure when the prostate-specific antigen value increases) or palliative (with the aim to reducing complications in advanced disease). Compared to radical prostatectomy, prostate cancer radiotherapy provides comparable disease control and quality of life. Each patient should be informed of treatment options and side effects and have an active role in the treatment decision. Documentation of patients with newly diagnosed prostate cancer is introduced to a multidisciplinary team meeting (urologist, radiation oncologist, internist oncologist, radiologist).

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, multidisciplinary team meeting

RADIKALNO OBSEVANJE

V Sloveniji smo v obdobju 2017–2021 radikalno obsevali povprečno 190 bolnikov na leto. Ob odločitvi za zdravljenje upoštevamo skupino tveganja (lokalni stadij bolezni, seštevek po Gleasonu in višino za prostato specifičnega antigena (PSA)), pričakovano življenjsko dobo in željo bolnika.

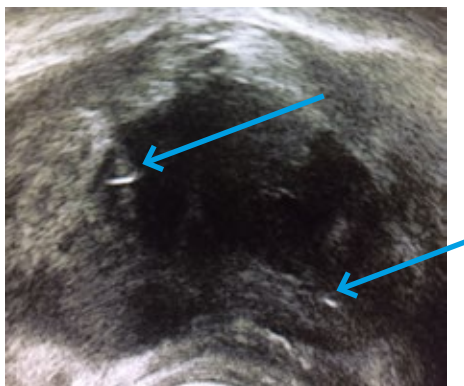
Pomembna je:

- izraženost bolnikovih težav z uriniranjem (izrazitejše težave – večje tveganje za urinarne zaplete po zdravljenju) in
- spremljajoče bolezni in stanja, ki lahko onemogočajo/otežujejo najustreznejšo izvedbo obsevanja (srčni spodbujevalnik, obojestranska kolčna proteza) ali predstavljajo večje tveganje za zaplete po zdravljenju (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje, kronična vnetna bolezen črevesja itd.).

Pri bolnikih s srednjim in visokim tveganjem za napredovanje bolezni obsevanju dodamo hormonsko zdravljenje, običajno v skupnem trajanju od 4–6 mesecev do 2 let (odvisno od skupine tveganja in spremljajočih bolezni). Hormonsko zdravljenje izboljša preživetje bolnikov.

Vrste obsevanja

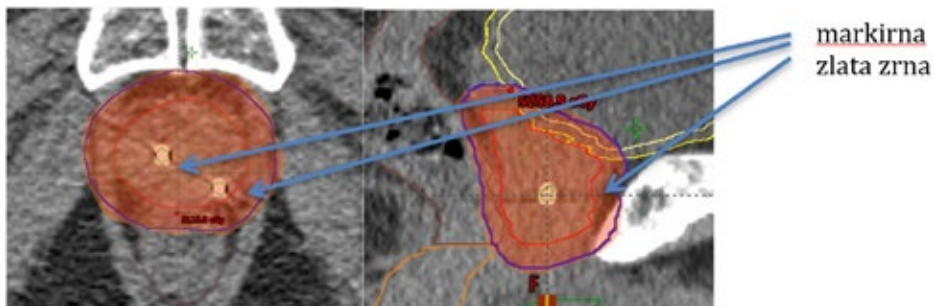
- I. **Zunanje obsevanje (perkutano, teleradioterapija, TRT)** – vir sevanja je zunaj telesa (linearni pospeševalnik) (slika 1)



Slika 1. Obsevalna naprava, kjer poteka zunanje obsevanje bolnikov (vir: arhiv OI)

Slika 2. Markirna zlata zrna v prostati na TRUZ (vir: arhiv OI)

Za zagotavljanje natančnosti obsevanja bolnikom v lokalni anesteziji pod nadzorom transrektalnega ultrazvoka (TRUZ) v prostato vstavimo markirna zlata zrna (slika 2). Ob pripravi na obsevanje posnamemo CT medenice in v enaki legi in pod enakimi pogoji opravimo magnetnoresonačno slikanje (MR). Združitev CT- in MR-slik omogoča jasnejši prikaz prostate in področja tumorja, zato je obsevano področje manjše (ob tem je manjše tveganje za zaplete). Sodobne obsevalne tehnike omogočajo, da visokodozno območje natančno posnema obliko prostate (slika 3). Neposredno pred obsevanjem in med njim se preveri/-ja ustreznost usmeritve žarkov (z načrtovanim tarčnim področjem) – pomagamo si z vstavljenimi zrnji v prostati (t. i. dnevno vodeno obsevanje). Zunanje obsevanje je lahko samostojno zdravljenje (pri vseh skupinah tveganja).



Slika 3. Obsevalni načrt – področje visoke doze (rdeče) se tesno prilega obliki prostate (vir: arhiv OI)

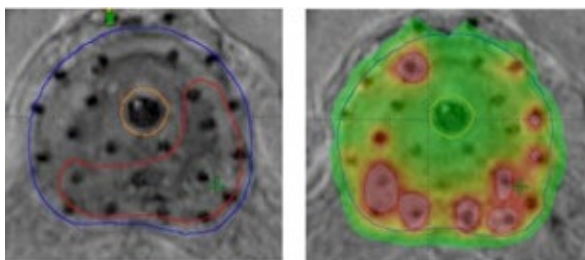
II. Notranje obsevanje (brahiradioterapija, BRT) – vir sevanja (zrno radioaktivnega iridija) se vnese v samo prostato

Pod nadzorom TRUZ skozi kožo presredka v prostato vstavimo 20–30 votlih igel (vodil). Za ustrezno določitev globine igel opravimo cistoskopijo z gibljivim cistoskopom (slika 4). Najsodobnejše načrtovanje notranjega obsevanja temelji na MR- slikanju prostate z vstavljenimi vodili (slika 5a). V sodelovanju s fiziki in radiološkimi inženirji ob računalniški podpori izdelamo posamezniku prilagojen načrt obsevanja (slika 5b).



Slika 4.

Cistoskopsko preverjanje ustreznosti globine igel (vir: arhiv OI)



Slika 5.

a) MRI prostate z vstavljenimi vodili (vir: rhiv OI)
b) obsevalni načrt (vir: arhiv OI)

Vstavljena vodila povežemo z obsevalno napravo, ki računalniško krmiljeno vodi zrno radioaktivnega iridija vzdolž vstavljenih vodil (slika 6).

Slika 6. Bolnik z vstavljeni (titanovimi) vodili v prostati, pripravljen za notranje obsevanje (vir: arhiv OI)



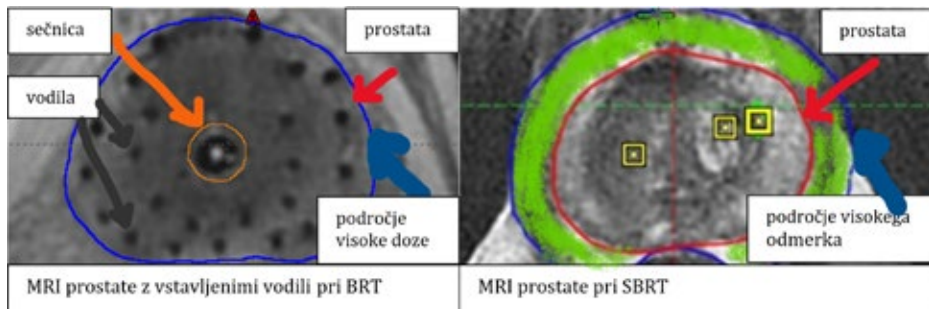
Notranje obsevanje se kot samostojno zdravljenje uporablja pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in nekaterih bolnikih s srednjim tveganjem. Pri ostalih bolnikih se izvaja v kombinaciji z zunanjim.

V primerjavi z zgolj zunanjim notranje obsevanje omogoča obsevanje prostate z višjo dozo. Učinkovitost se izraža v odličnem lokalnem nadzoru bolezni (96-% 6-letni lokalni nadzor pri slovenskih bolnikih; Kragelj B).

Sistematičen pregled rezultatov sodobnih oblik lokalnega zdravljenja lokaliziranih in lokalno napredovalih rakov prostate je pokazal prednost notranjega pred zunanjim obsevanjem pri vseh skupinah tveganja.

Rak prostate je v primerjavi z večino drugih rakov bolj občutljiv na višje odmerke sevanja (ima drugačne radiobiološke lastnosti). Zato so se ob konvekcionalnem obsevanju (1,8–2 Gy na frakcijo) uveljavili različni hipofrakcionirani režimi z višjo dozo na frakcijo (tabela 2).

Uporabo visokih odmerkov omogoča BRT kot tudi sodobna oblika zunanjega obsevanja, t. i. stereotaktično obsevanje (SBRT; visoko natančno, neinvazivno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme običajno 1–5 visokodoznih odmerkov).



Slika 7: BRT prostate in SBRT prostate (vir: arhiv OI)

Modra črta označuje področje, ki ga obsevamo z visokim odmerkom, rdeča črta/puščica označuje prostato. Pri SBRT je potreben varnostni rob okrog prostate (zeleno) zaradi premikov prostate in drugih nenatančnosti, npr. pri nastavitvi bolnika, pri BRT z visokim odmerkom obsevamo samo prostato.

Retrospektivne analize kažejo primerljiv biokemični nadzor bolezni in stopnjo težav z odvajanjem urina, vendar je pri SBRT pet let po zdravljenju več zapletov z odvajanjem blata (tabela 1).

BRT	SBRT
<ul style="list-style-type: none"> - manjše tveganje za pojav sekundarnih rakov - vir sevanja je v prostati, zato ni potreben dodaten varnostni rob okrog prostate, obsevani volumen je manjši - dolgoletni rezultati sledenja bolnikov - verjetno manj črevesnih zapletov po zdravljenju 	<ul style="list-style-type: none"> - manjše število obsevanj kot pri standardnem zunanjem obsevanju (bolj prijazno bolniku) - ni potreben invaziven poseg - niso potrebne dolgoletne izkušnje izvajalca

Tabela 1. Prednosti BRT in SBRT.

Vse več je podatkov, da je, vsaj pri bolnikih z nizkim in srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, SBRT prostate enakovredno standardnemu zunanjemu obsevanju; zaradi kratkega časa sledenja bolnikov pa je potrebna previdnost. Zaenkrat ni dokazov o enakovrednosti SBRT in BRT.

Kombinacija konvencionalnega zunanjega obsevanja in HDR (angl. high dose rate) brahiterapije je prednostni način obsevanja bolnikov na Onkološkem inštitutu. Pričakujemo, da bodo rezultati genomskih testov izboljšali izbiro bolnikov, ki potrebujejo (agresivnejše) zdravljenje, saj kažejo večji napovedni vpliv kot standardni dejavniki (PSA, seštevek po Gleasonu, stadij bolezni) – vendar še ne razpolagamo z rezultati prospektivnih randomiziranih raziskav.

Način obsevanja	Doza x število odmerkov	Skupina tveganja				
		Nizka	(Nizka) srednja	(Visoka) srednja	Visoka /izrazito visoka	Oligo-metastatski rak*
Kovencionalno zunanje obsevanje	2 Gy x 37–38	+	+	+	+	
Hipofrakcionirano zunanje obsevanje	3 Gy x 20 2,5 Gy x 28 2,75 Gy x 20	+	+	+	+	+
Ekstremno hipofrakcionirano zunanje obsevanje	6,1 Gy x 7 6 Gy x 6	+	+	+	+	+
Konvencionalno zunanje obsevanje + HDR BRT	2 Gy x 25 + 14 Gy HDR 2 Gy x 30 + 9–12 Gy HDR			+	+	
Izključno HDR BRT	13 – 13,5 Gy x 2	+	+			

Tabela 2. Izbira visokodoznega obsevanja prostate glede na skupino tveganja (OI). Gy – Gray, BRT – brahiradioterapija.

*metastatski rak prostate z majhnim bremenom bolezni v skladu z izsledki raziskave STAMPEDE

Kaj pa protonsko obsevanje?

Ni podatkov o morebitnih prednostih protonskega obsevanja pri obsevanju raka prostate; raziskave celo kažejo na možnost večjega tveganja za pozne gastrointestinalne zaplete.

ZAPLETI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

Posledice, ki nastanejo zaradi obsevanja, delimo v:

- **akutne** (pojavi se med obsevanjem oz. najkasneje v 90 dneh) in
- **kronične** (pojavi se po 90 dneh, včasih leta po obsevanju).

Zapleti zdravljenja se lahko kažejo v spremembah pri odvajanju urina, odvajanju blata in v sposobnosti erekcije.

Težave z uriniranjem kot posledica obsevanja se izražajo pri približno 10 % bolnikov; najpogosteje kot povečana pogostnost odvajanja, običajno z dodatno nočno mikcijo. Uhajanje urina se lahko kaže kot občasno uhajanje kapljic urina, ki v cca 3 % zahteva nošnje podložk. Lahko se pojavlja slabši curek, bolečine, pekoč občutek pri uriniranju. V 3 % se lahko pojavlja občasno krvav urin, možen zaplet je pojav strikture sečnice. Izjemno redek zaplet po notranjem obsevanju je nastanek fistule (med sečnico in danko).

Spremembe pri odvajanju blata navaja 15–20 % bolnikov po obsevanju: pojavljajo se lažni pozivi, dodatna odvajanja blata, občasne bolečine pri defekaciji, lahko tudi kri na blatu.

Podatek o erektilni funkciji po obsevanju je nezanesljiv; ocenjujejo, da je pet let po obsevanju tveganje za pojav težav pri skoraj 50 % bolnikov.

Zunanje obsevanje poveča tveganje za nastanek sekundarnih rakov (nov tumor, povezan s predhodnim onkološkim zdravljenjem) sečnika, debelega črevesa in danke; pozorni smo pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo več kot 10–20 let.

Sistematičen pregled kakovosti življenja bolnikov prvih šest let po zdravljenju lokaliziranega raka prostate je pokazal, da imajo po operaciji več težav z odvajanjem urina in s spolno funkcijo, po zunanjem obsevanju pa z odvajanjem blata. Po notranjem obsevanju je v prvem letu več težav z odvajanjem urina, nato se kakovost življenja povrne na raven pred zdravljenjem.

Prospektivna raziskava, ki je primerjala kakovost življenja bolnikov po ohranitveni, robotsko asistirani radikalni prostatektomiji (ns-RARP) z bolniki po BRT, je pokazala več težav z inkontinenco urina in s spolno funkcijo po ns-RARP, po BRT pa več težav z dražečim ali težavnim uriniranjem.

SLEDENJE BOLNIKOV

Bolnike sledimo deset let po obsevanju zaradi:

- spremljanja posledic zdravljenja (anamneza, ocena kakovosti življenja) in
- ponovitve bolezni (določitev PSA – zgodnji kazalec ponovitve, DRP – digitorektalni pregled). Porast vrednosti PSA za več kot 2 ng/ml nad najnižjo doseženo vrednostjo po obsevanju je dogovorjen mejnik za t. i. biokemično ponovitev bolezni (edini znak ponovitve je porast vrednosti PSA).

ZAKLJUČEK

Petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate, zbolelih v letih 2015–2019, je znašalo 95 %. Zdravljenje raka prostate z obsevanjem omogoča enako dolgoročno preživetje kot zdravljenje z operacijo ob primerljivi kakovosti življenja. Nobena oblika zunanjega obsevanja zaenkrat ni izkazala enakovrednosti BRT. V primerjavi z radikalno prostatektomijo je slabost obsevanja otežen

nadzor infiltratov v semenskih mešičkih, medtem ko je ohranitev nadzora nad odvajanjem urina najpomembnejša skupna prednost zdravljenja z obsevanjem.

LITERATURA

1. Čarman, Janka, Kragelj, Borut. Obsevanje raka prostate. V: Škrbinc, Breda (ur.), Ovčariček, Tanja (ur.), Kovač, Anja (ur.). Zbornik prispevkov. Ljubljana: Sekcija za internistično onkologijo SZD: Onkološki inštitut, 2019. Str. 54-61. ISBN 978-961-7029-22-2.
2. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [internet]. Uroweb. [citirano 2022 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
3. Lardas M, Liew M, VD Bergh RC, et al.. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2017; 72: 869–85.
4. Joseph D, Denham JW, Steigler A, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar 15;106(4):693-702. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.415. PMID: 32092343
5. Tsang YM, Tharmalingam H, Belessiotis-Richards K, et al. Ultra- hypofractionated radiotherapy for low- and intermediate risk prostate cancer: High-dose-rate brachytherapy vs. stereotactic ablative radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2021; 158: 184–90.