

Zapleti zdravljenja z obsevanjem

Radiation therapy side effects

Helena Barbara Zobec Logar

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

POVZETEK

V ospredju neželenih učinkov pri obsevanju medenice zaradi raka prostate so gastrointestinalni in genitourinarni zapleti. Pri teleradioterapiji so izrazitejši na danki in črevesju, pri brahiterapiji pa so izrazitejše obstruktivne težave z uriniranjem. Motnje v erektilni funkciji so največkrat posledica sočasnega hormonskega zdravljenja in izhodiščnega stanja pred obsevanjem. Večina neželenih učinkov je blagih, resni pozni zapleti stopnje G3 ali več so prisotni v manj kot 5 %.

Gljučne besede: radioproktitis, radiocistitis, obsevanje, akutni neželeni učinki, kronični neželeni učinki, hiperbarična oksigenacija

ABSTRACT

Genitourinary and gastrointestinal toxicity are the predominant side effects of prostate cancer radiotherapy. Bowel is more prone to external beam toxicity, while the urethra and bladder are more prone to brachytherapy toxicity. Erectile dysfunction is mainly a consequence of simultaneous hormonal treatment and preexisting function before the start of radiation therapy. Side-effects are generally mild, serious late side-effects of G3 or more are present in less than 5 %.

Keywords: radioproctitis, radiocystitis, radiation therapy, acute side effects, late side effects

UVOD

Zapleti zdravljenja z obsevanjem pri raku prostate so odvisni od mnogih dejavnikov, kot so: vrsta obsevalnega zdravljenja (teleradioterapija, brahiterapija), mesto obsevanja (prostata/prostatična loža, bezgavke, metastaze), vrste tkiva, ki ga obsevamo, predhodno zdravljenje (prostataktomija z/brez limfadenektomije, reiradiacija), dozno-volumenski parametri (doza na frakcijo, dnevna doza, skupna obsevalna doza, energija žarkov, velikost obsevalnega polja, tehnika obsevanja – 3D, IMRT/VMAT), časovni intervali (interval med posameznimi frakcijami obsevanja, skupni čas zdravljenja, krajši čas, večje tveganje za zaplete), sočasna uporaba zdravil (sočasna kemoterapija, imunoterapija, tarčna zdravila, uporaba zdravil proti strjevanju krvi, kortikosteroidi), pridružene bolezni (ulcerozni kolitis, Chronova bolezen), če naštejemo samo najpomembnejše. Ločimo zgodnje (akutne) zaplete, ki nastanejo med obsevanjem ali do 3 mesece po obsevanju, in pozne (kronične), ki se običajno pojavijo 6 mesecev ali več let po zaključku obsevanja. Z natančnim načrtovanjem in izvedbo slikovno vodenega obsevanja (angl. *image guided radiation therapy* – IGRT) z uporabo fiducijskih markerjev v prostati in priporočil glede polnjenosti mehurja in danke učinkovito vplivamo na zmanjšanje možnosti nastanka obsevalnih zapletov.

ZAPLETI ZUNANJEGA OBSEVANJA PROSTATE Z/BREZ BEZGAVČNIH LOŽ

Akutne težave se ponavadi pojavijo 14. dan obsevanja, praviloma izzvenijo mesec dni po obsevanju, če so zelo izrazite, pa lahko preidejo v kronične težave. Kronične težave se lahko pojavijo več mesecev ali let po obsevanju tudi v primeru, če so bile akutne težave blage. Tako akutne kot kronične težave so posledica obsevanja tkiv in organov, zajetih v obsevalno polje. Pri obsevanju medenice so to mehur, danka, kosti medenice in kolki, žile, živci, odgovorni za erekcijo, sečnica, vezikoureteralna anastomoza po odstranitvi prostate, mišica zapiralka sečnice, danke in zadnjika. Če so v obsevalno polje zajete tudi bezgavke, je obsevalno polje večje in vključuje tudi obsevanje sigmoidnega, debelega in tankega črevesa.

Težave pri obsevanju medenice lahko razdelimo na:

- težave pri odvajanju urina,
- težave pri odvajanju blata,
- motnje erekcije,
- težave, povezane z obsevanjem kosti in kostnega mozga.

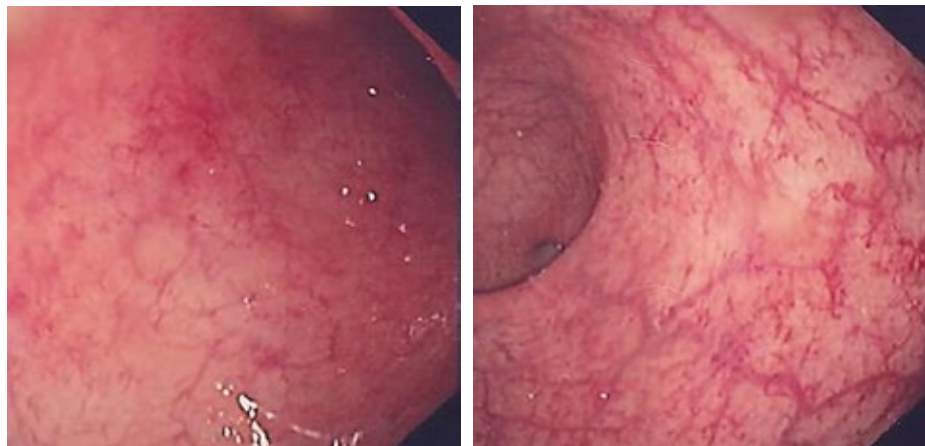
Težave pri odvajanju urina se lahko kažejo z uhajanjem urina, pogostejšim uriniranjem, nikturijo, urgenco, šibkim curkom, redkeje z zaporo uriniranja, hematurijo, dizurijo. Večinoma so težave blage, izrazitejše težave so redke, prisotne v manj kot 3 %. Akutne težave se ponavadi kažejo predvsem z urgenco, (kapljično) inkontinenco in nikturijo. Dizurične težave so praviloma posledica sterilnega vnetja mehurja, lahko pa se temu pridruži bakterijska okužba in je potrebno antibiotično zdravljenje. Težave z uriniranjem, predvsem uhajanjem urina, so trikrat pogostejše, če je bila pred tem prostata kirurško odstranjena. V tem primeru ima lahko več kot polovica bolnikov težave z uhajanjem urina, približno tretjina pa zato potrebuje vložke. Če so težave z uhajanjem urina po operaciji velike, je občasno treba razmisliti o zamiku pričetka obsevanja. Težave se ponavadi po obsevanju umirijo, lahko pa postanejo kronične. Te so večinoma blažje stopnje G1 in G2. Najpogosteje gre za pogostejše uriniranje pri tretjini obsevanih bolnikov, največkrat omejeno na eno dodatno uriniranje v nočnem času (nikturija), (kapljično) inkontinenco in tanjši curek urina, pojavi se lahko hematurija. V tem primeru svetujemo cistoskopijo za izključitev drugih vzrokov, ki niso povezani z obsevanjem. V primeru kroničnega poobsevalnega cistitisa je možna tudi napotitev na zdravljenje s hiperbarično oksigenacijo.

Toleranca črevesja, predvsem danke, ki ni tako mobilna kot tanko črevo, je pri zunanem obsevanju manjša kot je toleranca mehurja. Akutne težave se lahko kažejo kot pogostejše odvajanje blata, ki postane mehkejše ali tekoče, prisotni so lažni pozivi na blato, napenjanje, vetrovi, krči, zapovedovalnost, bolečina pri odvajanju, redkeje nezmožnost zadrževanja blata, sluz ali kri v blatu. Težave so izrazitejše pri osebah s hemoroidi, osebah s kronično vnetno črevesno boleznijo

(ulcerozni kolitis, Chronova bolezen), pri osebah na antikoagulantni terapiji in sladkornih bolnikih. Tudi tu so težave izrazitejše pri obsevanju celotne medenice. Praviloma po obsevanju izzvenijo, lahko pa se pojavijo kronične težave, kot je npr. radioproktitis. Pri približno tretjini bolnikov so težave nižje stopnje in se kažejo s pogostejšimi odvajanji blata in zapovedovalnostjo, pri približno 5 % bolnikov je prisoten hemoragični radioproktitis. Po izključitvi drugih vzrokov za krvavitev prihaja v poštev pogovor z bolnikom in dietni ukrepi, kot so uživanje zadostnih količin tekočine, skrb za redno odvajanje mehkejšega blata, po potrebi zdravljenje s protivnetnimi zdravili kot pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih, hiperbarična oksigenacija ali koagulacija krvavečih mest z argon plazmo. Na sliki 1 je prikazan videz kroničnega radioproktitisa po obsevanju medenice. Pri velikih prostatah ($\geq 100 \text{ cm}^3$ za konvencionalno frakcionacijo in $> 50 \text{ cm}^3$ za ekstremno hipofrakcionacijo) je zaradi preseganja dozno-volumenskih parametrov na kritične organe, predvsem na mehur in danko, možnosti za pomembne zgodnje in pozne zaplete več, zato je tehtnejši razmislek o operaciji.

Izjemno redek, hud zaplet obsevanja je nastanek rektouretralne fistule. Večinoma gre za kombinacijo več dejavnikov, kot na primer obsevanja po predhodni radikalni prostatektomiji in/ali biopsiji po predhodnem obsevanju. Reševalno obsevanje ali reševalna brahiterapija lahko povečata možnost nastanka fistule za 0,6–3 %.

Motnje erekcije so večinoma posledica predhodne operacije in poškodbe živčno-žilnega snopa. Če je obsevanju priključeno dodatno hormonsko zdravljenje, je erektilna nesposobnost v največji meri posledica blokade izločanja ali delovanja testosterona in ne obsevanja. Glede na starejšo populacijo moških, ki zbolijo za rakom prostate, pa je upad spolne moči tudi posledica starosti.



Slika 1. Kronični radioproktitis: sluznica je tanjša, hiperemična, prisotne so teleangiektazije.

Težave zaradi obsevanja kosti medenice, vključno s kolki, so v največji meri povezane s hormonskim zdravljenjem zaradi raka prostate. Zaradi kemične ali kirurške kastracije je večja verjetnost nastanka osteopenije, osteoporoze in posledične stresne frakture, zato ti bolniki preventivno prejemajo vitamin D3. Izjemoma gre za prizadetost kostnega mozga, saj je rak prostate praviloma bolezen starejših moških, z involucijo kostnega mozga v kosteh medenice.

ZAPLETI PO BRAHITERAPIJI

Na splošno velja, da so v ospredju zapletov po brahiterapiji prostate predvsem težave z uriniranjem obstruktivne narave. Težave z odvajanjem urina, prisotne pred obsevanjem, po obsevanju le redko izzvenijo. Zato bolniki z izrazitimi obstruktivnimi težavami niso primerni kandidati za brahiterapijo prostate. Tveganje za uhajanje urina po brahiterapiji je trikrat manjše kot po operaciji. Po odstranitvi implantata po brahiterapiji pride lahko do pojava prehodne hematurije, ob tem je lahko prisotna dizurija, po odstranitvi urinskega katetra lahko težave s pogostejšim uriniranjem ali šibak curek. Težave ponavadi spontano minejo, redko je potrebna ponovna vstavev urinskega katetra zaradi zapore uriniranja.

V nadaljevanju omenjamo različne režime obsevanja in možnost nastanka akutnih in/ali kroničnih zapletov pri konvencionalnem obsevanju (74 Gy v 37 frakcijah), CHHiP (60 Gy v 20 frakcijah), ekstremni hipofrakcionaciji (42,7 Gy v 7 frakcijah vsak drugi dan) in ultrahipofrakcionaciji (36,25 Gy, v 5 frakcijah v 1–2 tednih) (tabela 1). Pri hipofrakcionaciji se akutni neželeni učinki pojavijo 2–3 tedne prej (4.–5. teden proti 7.–8. teden) kot pri konvencionalnem obsevanju, akutni gastrointestinalni neželeni učinki so bolj izraženi, brez razlik v kroničnih neželenih učinkih. Pri ekstremni hipofrakcionaciji so v primerjavi s konvencionalnim obsevanjem akutni neželeni učinki ob koncu obsevanja izrazitejši, ni pa razlik v kroničnih neželenih učinkih, z izjemo izrazitejših genitourinarnih neželenih učinkov po enem letu. Obsevanje bezgavčnih lož značilno poveča možnost gastrointestinalnih zapletov stopnje G2 ali več: RR brez radikalne prostatektomije 1,75, (IZ=1,41–2,18, $p<0,001$), RR po radikalni prostatektomiji 1,76, (IZ=1,40–2,22, $p<0,001$).

Raziskave z MR-adaptivnim planom kažejo, da se lahko dodatno zmanjšajo doze na steno mehurja, danko in peritonealno votlino. Na ta način se možnost za nastanek inkontinence urina in dizurije zmanjša za 2,8 %, akutni gastrointestinalni neželeni učinki pa za 17,4 %.

Tabela 1. Akutni in pozni zapleti pri različnih frakcionacijah. t – teden; m – meseci; l – leta, *neželeni učinki, ki jih poroča bolnik, **neželeni učinki, ki jih poroča zdravnik, RTOG – angl. *The radiation Therapy Oncology Group*, CT-CAE – angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*, IMRT – angl. *intensity- modulated radiotherapy*.

	AKUTNI NEŽELENI UČINKI		KRONIČNI NEŽELENI UČINKI	
	Genitourinarni	Gastrointestinalni	Genitourinarni	Gastrointestinalni
Metaanaliza genitourinarne toksičnosti z IMRT tehniko obsevanja (5)	/	/	5 l, ≥ G2 17 % (RTOG), 33 % (CTCAE) hematurija 5 %, inkontinenca 12 %, retenca 24 %, /	/
CHHiP (6, 7) (hipofrakcionacija proti normofrakcionaciji)	18 t, RTOG ≥ G2: 7,6 % proti 7 % RTOG ≥ G2: 49 % proti 46 %, p=0,34	18 t, RTOG ≥ G2: 2,3 % proti 2,3 % RTOG ≥ G2: 38 % proti 25 %, p<0,0001; RTOG G3 samo 2 % pri hipofrakcionaciji	2 l, RTOG ≥ G2: 2,2 % proti 2,2 %; 5 l, RTOG ≥ G2: 11,7 % proti 9,1 %, p=0,07	2 l, RTOG ≥ G2: 3,6 % proti 4,3 %; 5 l, RTOG ≥ G2: 11,9 % proti 13,7 %, p=0,65
HYPO-RT-PC (8) (ekstremna hipofrakcionacija proti normofrakcionaciji)	≥ G2 po koncu RT: 28 % proti 23 %, p=0,057	brez razlik v akutnih stranskih učinkih ≥ G2	*1 l, ≥ G2: 6 % proti 2 %, p=0,0037; *5 l, ≥ G2: 5 % v obeh skupinah, p=1; **2 l, ≥ G2: 13 % proti 9 %; **5 l, ≥ G2: 18 % proti 17 %, p=0,63	*5 l, ≥ G2: 1 % proti 4 %, p=0,14;* **2 l, ≥ G2: 6 % proti 5 % **5 l, ≥ G2: 10 % v obeh skupinah, p=1
PEACE B (9, 10) (36,25 Gy, v 5 frakcijah proti 78 Gy v 39 frakcijah /62 Gy v 20 frakcijah)	RTOG ≥ G2: 27 % proti 23 %, p=0,16	RTOG ≥ G2: 12 % proti 10 %, p=0,38	2l, RTOG ≥ G2: 3 % proti 3 %, p=0,39; brez RTOG G4	2l, RTOG ≥ G2: 2 % proti 3 %, p=0,32; brez RTOG G4

LITERATURA

1. Kragelj B. Zdravljenje raka z obsevanjem - kdaj obsevanje. Knjižica za bolnike, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.
2. Kragelj B. Zdravljenje raka prostate – kdaj obsevati po operaciji (odstranitvi prostate). Knjižica za bolnike, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/Zdravljenje_raka_prostate_2019.pdf
3. Chen S, Gao R, Li H, et al. Management of acquired rectourethral fistulas in adults. *Asian J Urol.* 2018; 5: 149.
4. Wang S, Tang W, Luo H, et al. Efficacy and Toxicity of Whole Pelvic Radiotherapy Versus Prostate-Only Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 796907.
5. David R, Buckby A, Kahokehr AA, et al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022: 1–8.
6. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 43–54.
7. 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: 1047–60.
8. 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: 385–95.
9. 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: 1531–43.
10. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 1308–20.