



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE- KDAJ OBSEVANJE

dr. Borut Kragelj, dr.med.

ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE Z OBSEVANJEM

Zgodnje odkrivanje raka prostate z določanjem koncentracije PSA v krvi omogoča, da je rak ob postavljeni diagnozi pri večini bolnikov omejen na prostato in s tem tudi v kar največji meri ozdravljiv. Po drugi strani pa sodobna spoznanja kažejo, da je tako zgodaj odkrit rak tudi v daljšem obdobju (vsaj 10-15 let), tudi če ostane nezdravljen, le izjemoma smrten in ga v tem času tudi le redko spremljajo težave, ki nastanejo zaradi razširitve karcinoma po telesu. Presoja o najboljšem možnem pristopu k bolniku z na prostato omejenim rakom prostate je zato pogosto težavna in mnogokrat v večji meri odvisna od starosti bolnika in spremljajočih bolezni kot od samega raka prostate. Na spletu se dostopni nomogrami, ki tudi bolnikom omogočajo primerjavo med življenjsko ogroženostjo zaradi karcinoma prostate in življenjsko ogroženostjo zaradi spremljajočih bolezni.

<https://webcore.mskcc.org/survey/surveyform.aspx?preview=true&excelsurveylistid=4>

Bolnik mora zato biti seznanjen z vsemi možnimi pristopi in ob odločitvi za zdravljenje, katerega končni cilj je ozdravitev, tudi z vsemi možnimi oblikami takega zdravljenja. Danes velja, da je ozdravitev raka prostate možna v enaki meri z različnimi oblikami kirurške odstranitve prostate kot tudi različnimi vrstami obsevanja prostate. Izkušnje s pregrevanjem prostate s pomočjo ultrazvočnih valov (High Intensity Focused Ultrasound - HIFU) kot tudi zamrzovanjem prostate (cryoablation) so trenutno še preskromne, da bi lahko te oblike zdravljenja šteli kot enakovredne kirurški odstranitvi prostate ali obsevanju prostate.

Rak prostate je sedaj pri večini bolnikov ugotovljen zaradi naraščajoče ali povišane vrednosti PSA v krvi.

Rak prostate, ki je ugotovljen zaradi naraščanja PSA je:

- večinoma omejen na prostato in
- v 10 letih po diagnozi le redko vzrok za smrt.

Pri starosti nad 75 let in raku omejenem na prostato, ki je bil ugotovljen zaradi porasta PSA takojšnje zdravljenje zato ni nujno. S tem se:

- izognemo zapletom, ki lahko nastanejo zaradi operacije ali obsevanja prostate,
- vendar se poveča tveganje za razširitev raka po telesu oz. pojav t.i. oddaljenih zasevkov
- poveča se tveganje za težave, ki se pojavijo zaradi zasevkov, kot tudi zaradi vraščanja tumorja v sečnico, sečni mehur in prostato
- poveča se potreba po t.i. hormonskem zdravljenju in kemoterapiji
- in tveganje za zaplete, ki spremljajo hormonsko zdravljenje in kemoterapijo.
- še vedno so nujni redni kontrolni pregledi pri urologu.

Najpogostejši oddaljeni zasevki so v kosteh. Pogostnost razširitve raka ob začetno na prostato omejenem raku prostate je ob zgolj rednih kontrolnih pregledih približno 10-30% v 10 letih.

(dodatno branje v članku št.1)

Med značilnostmi raka prostate, od katerih je odvisna odločitev za t.i. radikalno zdravljenje – zdravljenje katerega namen je ozdravitev, je najpomembnejša razširjenost raka. Rak prostate se, podobno kot tudi ostali raki, širi z rastjo v neposredno okolico (lokalna rast), s splavljanjem rakastih celic po limfnih žilah v bezgavke in splavljanjem rakastih celic po krvi v organe drugod po telesu, najpogosteje v kosti. Razširjenost raka prostate je v izvidih opisana s t.i. TNM stadijem. V TNM sistemu črka T označuje lokalno rast oziroma razširjenost raka v prostati in njeni neposredni okolici (Slika 1), črka N označuje razširitev raka v oz. zasevke v medeničnih bezgavkah in črka M rakaste zasevke drugod po telesu. Odsotnost razširitve karcinoma v medenične bezgavke opišemo z $N = 0$ oz. $N0$ in odsotnost zasevkov drugod po telesu z $M = 0$ oz. $M0$. Ti bolniki brez zasevkov v medeničnih bezgavkah in zasevkov drugod po telesu, torej stadija $N0 M0$, so bolniki, pri katerih prihaja v poštev radikalno zdravljenje, ne glede na to, ali je rak povsem omejen na prostato oz. t.i. lokaliziran rak prostate stadija T1-2 $N0M0$ ali je to t.i. lokalno napredoval rak prostate, ki vrašča v okolico prostate stadija T3-4 $N0M0$.

Najpomembnejši dejavnik od katerega je odvisna prognoza raka prostate je razširjenost raka. Ozdravitev je možna le v kolikor je rak še omejen na prostato ali njeno neposredno okolico.

Razširjenost raka se oceni z otipom prostate ter s t.i. slikovnimi preiskavami. Slikovne preiskave so slikanja telesa: z magnetno resonanco (MR slikanje), računalniško tomografijo (CT slikanje), slikanje kosti s pomočjo radioizotopa tehnicija (sken skeleta), kombinirano slikanje z računalniško tomografijo in slikanjem z radioizotopom označenim PSMA ali holinom (PET CT slikanje).

Slikovne preiskave niso nujne pri vseh bolnikih. Odločitev za slikanja je odvisna od:

- ocene tveganja, da je rak že razširjen,
- verjetnosti, da bo slikane podalo želeno informacijo,
- in od predvidenega načina zdravljenja.

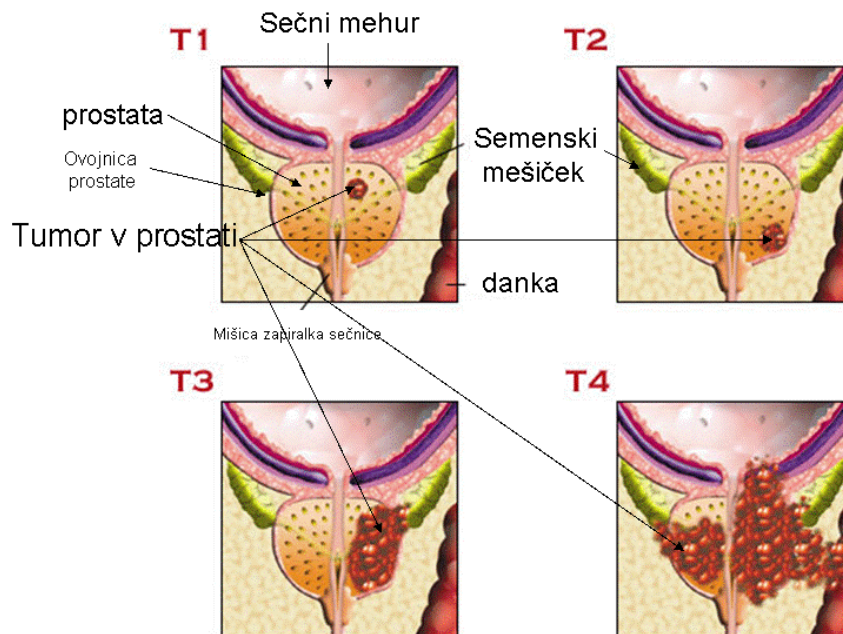
S slikanji ni možno zanesljivo izključiti razširitve raka izven prostate in s tem potrditi, da je rak še možno ozdraviti.

Glede na razširjenost raka prostate govorimo o:

1. **omejenem raku** prostate, ko je rak omejen na prostat (stadij T1 ali T2 in NO in M0);
2. **lokalno napredovalem raku**, ko rak že sega v neposredno okolico prostate (stadij T3 ali T4 in NO in M0);
3. **področno napredovalem raku**, ko se razširi v medenične bezgavke (vsi stadiji T, N1 in M0);
4. **razširjenem raku**, ko se rak razširi izven neposredne okolice in bezgavk v medenici – najpogosteje v kosti (vsi T, vsi N in M1).

Ozdravitev na prostato omejenih in lokalno napredovalih rakov prostate omogočajo različne oblike t.i. lokalnih zdravljenj: obsevanje, kirurško z odstranitvijo prostate, zamrzovanje ali pregrevanje. Mnogokrat je za čim večji uspeh potrebno kombinirati različne oblike lokalnih zdravljenj. Zlasti pogosta je kombinacija prostatektomije in obsevanja. Predvsem obsevanju je pri nevarnejših oblikah raka lahko za omejen čas, praviloma ne daljši od treh let, pridruženo tudi t.i. sistemsko zdravljenje

oz. hormonska terapija, ki temelji na bodisi odstranitvi moških hormonov ali zavrtju oz. preprečitvi delovanja moških hormonov.



Slika 1: T stadij raka prostate. LEGENDA: T1- tumor v prostati je majhen, in ga ob otipu prostate ne zaznamo, T2-tumor je že tipen ali zaznaven s slikovnimi preiskavami vendar omejen na prostato, T3 tumor raste že izven prostate ali v semenske mešičke, T4 tumor vrašča v sosedne organe-sečni mehur, danko.

V kolikor je rak pravočasno ugotovljen in je zdravljenje uspešno, se po zdravljenju ne ponovi. Daljše ko je življenje brez ponovitve raka, večja je možnost ozdravitve. Večina ponovitev raka prostate se sicer pojavi znotraj 5 let po zdravljenju, vendar niso redke tudi kasnejše ponovitve.. Ponovitev raka prostate se po obsevanju in/ali kirurški odstranitvi prostate ugotavlja s pomočjo rednih meritev PSA. Stalno naraščanje PSA vrednosti po lokalnem zdravljenju praviloma kaže na ponovitev bolezni. Kriteriji za formalno potrditev ponovitve bolezni se razlikujejo glede na obliko lokalnega zdravljenja. Naraščanje PSA vrednosti je običajni prvi znak ponovitve in se pojavi precej preden se ponovitev lahko zazna s pregledom bolnika in slikovnimi preiskavami. Kadar je naraščanje PSA edini znak ponovitve raka prostate, govorimo o biokemični ponovitvi oz. biokemičnem recidivu. Deleži bolnikov, ki preživijo 5, 10 ali več let po zdravljenju brez biokemične ponovitve, pa lahko služijo za primerjavo učinkovitosti različnih oblik lokalnega zdravljenja.

Prostatični specifični antigen (PSA) je beljakovina ki se nahaja zgolj v prostati in od tod prihaja v kri.

Prisotna je v normalni prostati in tako ni značilna le za rak prostate, kar omejuje njeno vrednost v diagnostiki raka prostate.

Je pa zanesljiva resnost na prostato omejenega in lokalno napredovalnega raka prostate stadija T1-3 N0M0. iv pokazatelj ponovitve raka. Po odstranitvi prostate PSA v krvi ne sme biti več zaznaven, po obsevanju, ker prostata še ostaja v telesu, pa močno znižan. V obeh primerih rastoče vrednosti PSA govorijo za ponovitev raka.

O formalni ponovitvi oz. t.i. biokemični ponovitvi, ko je naraščanje PSA edini znak ponovitve, govorimo če:

- po odstranitvi (prostatektomiji) PSA poraste >0.2 ng/ml,
- po obsevanju PSA poraste za $>$ kot 2 ng/ml nad najnižjo vrednost, ki je bila zabeležena po obsevanju.

Tveganje za ponovitev raka prostate po radikalnem zdravljenju se večja z izdatnejšo preraščenostjo prostate s karcinomom (povzeto s T stadijem karcinoma), z višjo vrednostjo PSA v krvi (pred zdravljenjem) in višjo vrednostjo GS (podano v histopatološkem izvidu po mikroskopskem pregledu vzorčkov prostate). Na osnovi teh treh dejavnikov lahko približno ocenimo stopnjo tveganja za ponovitev karcinoma po radikalnem zdravljenju in razvrstimo bolnike z na prostato omejenim oz. lokalno napredovalim rakom stadija T1-3 N0M0 v tri osnovne rizične skupine (Tabela 1).

GS, ki je podana v histopatološkem izvidu po mikroskopskem pregledu vzorčkov prostate je okrajšava za Gleason Score in označuje, do katere mere je rakasto tkivo ob mikroskopskem pregledu še podobno normalnemu tkivu prostate. Razpon vrednosti je od 2-10. Čim višja je vrednost, tem manj je rak še podoben normalni prostati in s tem tudi bolj nevaren.

Omejene rake prostate glede na PSA vrednost ob diagnozi, T stadij raka in GS lahko razdelimo na **nizko, srednje in visoko rizične rake**. Lokalno napredovale rake uvrščamo med visokorizične rake

Opredelitev rizične skupine raka prostate pri posameznem bolniku:

- omogoča natančnejšo oceno prognoze bolezni;
- **omogoča izbiro optimalnega načina zdravljenja.**

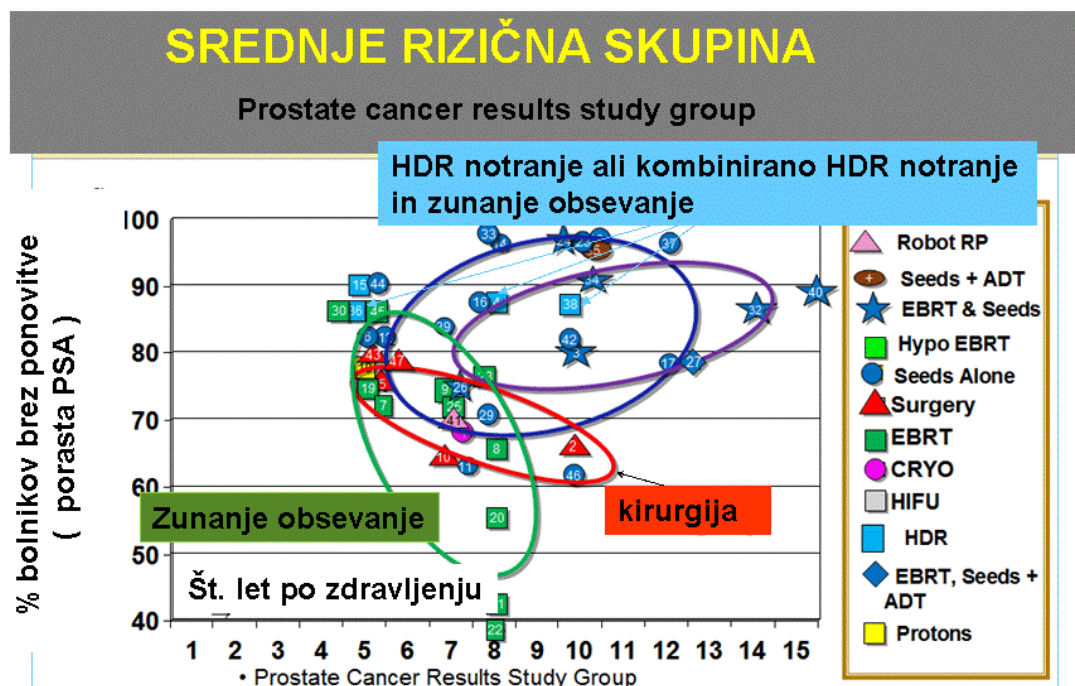
Tabela 1: Razvrstitev bolnikov z na prostato omejenim ali lokalno napredovalimi adenokarcinomi prostate (T1-T3, N0 in M0) v rizične skupine.

Napovedni dejavnik	Rizična skupina glede na napovedne dejavnike		
	Nizkorizična skupina	Srednjerizična skupina	Visokorizična skupina
T stadij	T1, 2a	T2b*	T2c, T3, T4
GS	≤6	7*	8-10 ali
PSA (ng/ml)	≤10	>10-20*	>20

LEGENDA: T stadij = ocena obsega zajetja prostate s tumorjem, ki jo poda urolog po otipu prostate ob rektalnem pregledu; GS = ocena, ki jo poda patolog po pregledu vzorčkov prostate in je podana skupaj z diagnozo raka prostate oziroma adenokarcinoma prostate na histopatološkem izvidu ; PSA = koncentracija za prostato specifičnega antigena v krvi bolnika pred biopsijo prostate – običajno je to vrednost na osnovi katere je sprožen sum za rak prostate in je dogovorjen odvzem vzorčkov prostate (biopsija prostate); *hkratna prisotnost dveh dejavnikov lahko uvršča bolnika v visokorizično skupino.

Skupina raziskovalcev iz ZDA, Kanade in Evrope združena v Prostata Cancer Results Study Group (PCSRG) je opravila sistematičen pregled uspešnosti različnih oblik lokalnega zdravljenja lokaliziranih in lokalno napredovalih adenokarcinomov prostate. Bolniki so bili glede na PSA, T stadij in GS razvrščeni v tri rizične skupine - v nizko, srednje in visoko rizično skupino. Rezultati

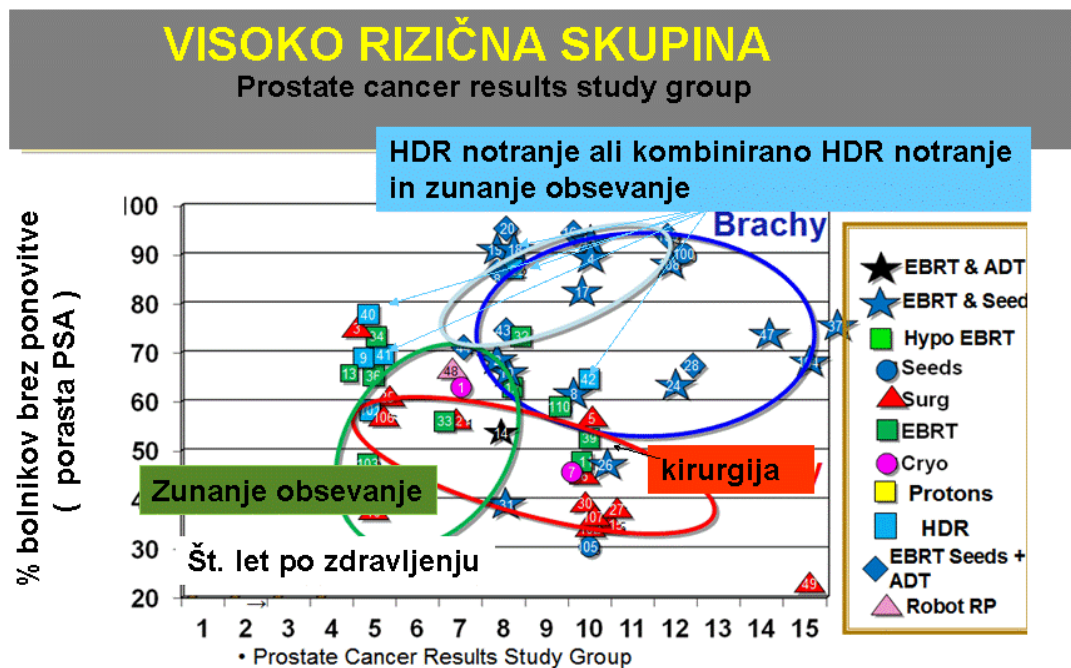
so prosto dostopni na internetu (iskalnik: Prostate Cancer Results Study Group – PCSRG raziskava). Delež bolnikov z nizko rizičnimi karcinomi, pri katerih po 5 letih od lokalnega zdravljenja ni prišlo do ponovitve bolezni, je več kot 80%, ne glede na način lokalnega zdravljenja. Pri srednje in visoko rizični skupini izstopajo rezultati notranjega obsevanja samega ali v kombinaciji z zunanjim obsevanjem, ki omogočajo več kot 70% bolnikov s srednje rizično boleznijo in več kot 50% bolnikom v visoko rizični skupini dolgoletna obdobja brez ponovitve bolezni (Sliki 2 in 3).



Slika 2: Prikaz deleža bolnikov brez porasta PSA glede na časovni odmik v letih od zdravljenja (št. let po zdravljenju). Prikazani so izsledki Prostate Cancer Research Group (PCSRG) za bolnike v srednje rizični skupini. Območje znotraj zelenega obroča predstavlja rezultate zdravljenj z zunanjim obsevanjem, v območju znotraj rdečega obroča so rezultati kirurških zdravljenj z bodisi klasično ali robotsko odstranitvijo prostate. Območja znotraj modrega oz. vijoličastega obroča predstavlja rezultate različnih oblik notranjega obsevanja. Rezultati zdravljenj s HDR obliko notranjega obsevanja, kot ga izvajamo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, so označeni s svetlo modrimi puščicami.

Lokalna zdravljenja, ki so bila obravnavana v PCSRG raziskavi, so prikazana na desni strani slike pri čemer kratica surgery označuje kirurško odstranitev prostate in robot RP, ko je prostata odstranjena s pomočjo robota, seeds notranje obsevanje z trajnimi vsadki radioaktivnega joda ali paladija, HDR notranje obsevanje z kratkotrajno vstavitvijo radioaktivnega iridija, EBRT zunanje obsevanje in hypo EBRT, če je izvedeno z večjimi dnevnimi odmerki in nižjo skupno dozo, protons za zunanje obsevanje s protoni, CRYO za zamrzovanje prostate in HIFU za pregrevanje prostate z UZ valovi. Obsevanju je lahko dodano tudi sistemsko zdravljenje z blokado učinka ali izločanja testosterona – ADT.

Zdravljenje raka prostate je lahko usmerjeno zgolj na samo prostato, lahko pa je usmerjeno na vsa žarišča bolezni – tudi tista izven prostate in medeničnega področja. V prvem primeru govorimo o lokalnih oblikah zdravljenja v drugem o t.i. sistemskem zdravljenju. Obsevanje tako notranje kot zunanje spada med oblike lokalnega zdravljenja. Mednje sodijo tudi kirurška odstranitev prostate, pregrevanje prostate (kratica HIFU za high intensity focused ultrasound), ali zamrzovanje prostate (kratica CRYO za cryoablation). Posebna oblika obsevanja, ki se pri nas ne izvaja je obsevanje s protoni. Rezultati lokalnih zdravljenj so prikazani v slikah 2-4. Učinkovitost zunanjega obsevanja lahko povečamo z dodatnim sistemskim zdravljenjem.



Slika 3: Prikaz deleža bolnikov brez porasta PSA glede na časovni odmik v letih od zdravljenja (št. let po zdravljenju) za visoko rizično skupino bolnikov. Slika je prevzeta iz poročila PCSRG skupine. Tako kot na Sliki 2, so prikazani rezultati zgolj zunanjega obsevanja (zeleno območje), kirurškega zdravljenja (rdeče območje) ter notranjega obsevanja (svetlo in temno modro območje). Rezultati poročil s HDR obsevanjem so dodatno označeni s svetlo modrimi puščicami. Glede na PCSRG raziskavo nudi notranje obsevanje, še zlasti v kombinaciji z zunanjim obsevanjem, največje možnosti za življenje brez ponovitve bolezni oz. porasta PSA tudi za bolnike, ki jih napovedni dejavniki uvrščajo v visoko rizično skupino

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) nudimo tako sodobno notranje kot tudi zunanje obsevanje. Notranje obsevanje smo pričeli izvajati leta 2006. Rezultati dolgoletnega sledenja prvih 88 bolnikov, ki so bili zdravljeni s kombinacijo notranjega in zunanjega obsevanja, potrjujejo visoko učinkovitost takega zdravljenja, ki pred ostalimi načini lokalnega zdravljenja izstopa s 96% deležem bolnikov brez ponovitve v srednje rizični skupini in tudi 84% deležem bolnikov brez ponovitve

bolezni v skupini bolnikov z visoko rizično boleznijo v prvih petih letih po obsevanju. Naše zdravljenje pred ostalimi oblikami lokalnega zdravljenja odlikuje tudi majhno tveganje za ponovno razrast raka v sami prostati z ponovnim vznikom raka v prostati pri zgolj enem od 88 bolnikov tekom prvih pet sledenja in pri 3 bolnikih v 10-letnem obdobju. Tako naši rezultati kot tudi rezultati PCSRG raziskave kažejo, da notranje obsevanje kot ga izvajamo na OIL, v kombinaciji s zunanjim obsevanjem morda predstavlja najučinkovitejše zdravljenje bolnikov s srednje in visoko rizičnimi karcinomi prostate. Tako zdravljenje je učinkovito tudi pri bolnikih z nizko rizičnimi karcinomi. V naši skupini bolnikov pri nobenem od bolnikov z nizko rizičnim karcinomom v prvih petih letih po obsevanju nismo ugotovili ponovitve bolezni, vendar je bilo bolnikov z nizko rizičnim karcinomom le 13. Tako rezultati za nizko rizične bolnike niso enako zanesljivi kot za bolnike z srednje in visoko rizično boleznijo. Poleg tega tudi ostali načini zdravljenja bolnikov z nizko rizično boleznijo omogočajo odlične rezultate. Pri teh bolnikih naš način kombiniranega zunanjega in notranjega obsevanja ne odstopa od ostalih načinov zdravljenja in tudi ne od rezultatov radikalne kirurške odstranitve prostate.

Obsevanje, katerega cilj je ozdravitev, imenujemo **radikalno** obsevanje in ga razlikujemo od **palativnih** obsevanj, katerih cilj je lajšanje ali odložitev težav, ki se pojavijo ob napredovanju raka.

Radikalno obsevanje bolnikov z rakom prostate je lahko izpeljano kot **notranje**, kot **zunanje** ali **kombinacija notranjega in zunanjega** obsevanja.

Radikalno obsevanja karcinomov prostate je enako učinkovito kot kirurško zdravljenje z odstranitvijo prostate

Notranje obsevanje kot ga izvajamo na OIL je t.i. »high-dose-rate« ali s kratico HDR notranje obsevanje. Za razliko od sicer bolj razširjenega t.i. »low-dose-rate« ali s kratico LDR notranjega obsevanja oz. obsevanja z zrna (brachytherapy with seeds) je HDR obsevanje izvedeno v kratkem času in radioaktiven vir je po nekaj minutnem obsevanju odstranjen iz telesa. Pri LDR tehniki radioaktivna zrna ostanejo v prostati, samo obsevanje pa traja več tednov. Dodatno HDR tehnika omogoča natančnejše prilagajanje doze obsevanja. HDR obsevanje kot ga izvajamo na OIL še

dodatno odlikuje in ga loči od obsevanj v večini ostalih centrov, ki uporabljajo HDR tehniko, načrtovanje obsevanja na osnovi magnetno-resonančnih slik (MRI). MRI namreč omogoča ne samo najboljši možen prikaz prostate, temveč pri velikem delu bolnikov tudi prikaz dela prostate, ki je preraščen z rakastim tkivom. Tako lahko vodila še posebej natančno vstavimo v ta z rakom preraščen del prostate in to področje obsevamo s še večjo natančnostjo in tudi višjo dozo. Poleg tega za razliko od običajnega HDR pristopa še posebno skrbno pazimo, da med posegom ne poškodujemo in kasneje tudi (še dodatno) ne obsevamo sečnega mehurja in sečnice, kar dosežemo s tem, da uvajanje vodil nadzorujemo ne samo z ultrazvokom, temveč tudi s pomočjo gibljivega cistoskopa. Z uporabo titanovih vodil od leta 2019 dalje je postopek notranjega obsevanja sicer nekoliko krajši, vendar še vedno skupaj z uvedbo anestezije, kontrolno cistoskopijo, MR slikanjem in načrtovanjem obsevanja, traja približno 4-6 ur. Lahko pa na ta način varno dosežemo visoke biološke (ekvivalentne) doze obsevanja, ki so v območju 110-120 Gy, kar na koncu omogoča in tudi razloži visoko učinkovitost takega zdravljenja. Ne glede na to ali je notranje obsevanje izpeljano docela kot notranje obsevanje ali v kombinaciji z zunanjim obsevanjem.

Docela notranje obsevanje je izpeljano v dveh delih v obliki dveh ločenih posegov v razmiku 1-2 tednov. Obakrat je nujno krajše približno 3-dnevno bivanje na OIL

Notranje obsevanje je pri bolnikih s srednje in visoko rizičnimi karcinomi prostate kombinirano z zunanjim obsevanjem. V primeru kombiniranega zdravljenja je notranje obsevanje izpeljano le v enem delu z eno 3-dnevno hospitalizacijo. Počasnejše nekaj tedensko zunanje obsevanje, ki je dodano hitremu notranjemu obsevanju omogoča, da je obsevanje sprejemljivejše z manjšo možnostjo poobsevalnih zapletov. Hkrati omogoča obsevanje semenskih mešičkov in visokodozno obsevanje zasevkov v medeničnih bezgavkah kot tudi preventivno obsevanje bezgavk v medenici, ki so pogosto začetno mesto razširitve karcinoma izven same prostate. Odločitev o obsevanju medeničnih bezgavk je individualna in je odvisna od izsledkov diagnostičnih preiskav, ocene tveganja za razširitev karcinoma v bezgavke na eni strani in ocene, v kakšni meri se s tem poveča tveganje za kronično poobsevalno okvaro, na drugi strani. Sodobna tehnika, s katero poteka zunanje obsevanje na OIL, omogoča veliko natančnost obsevanja tako prostate kot tudi medeničnih bezgavk.

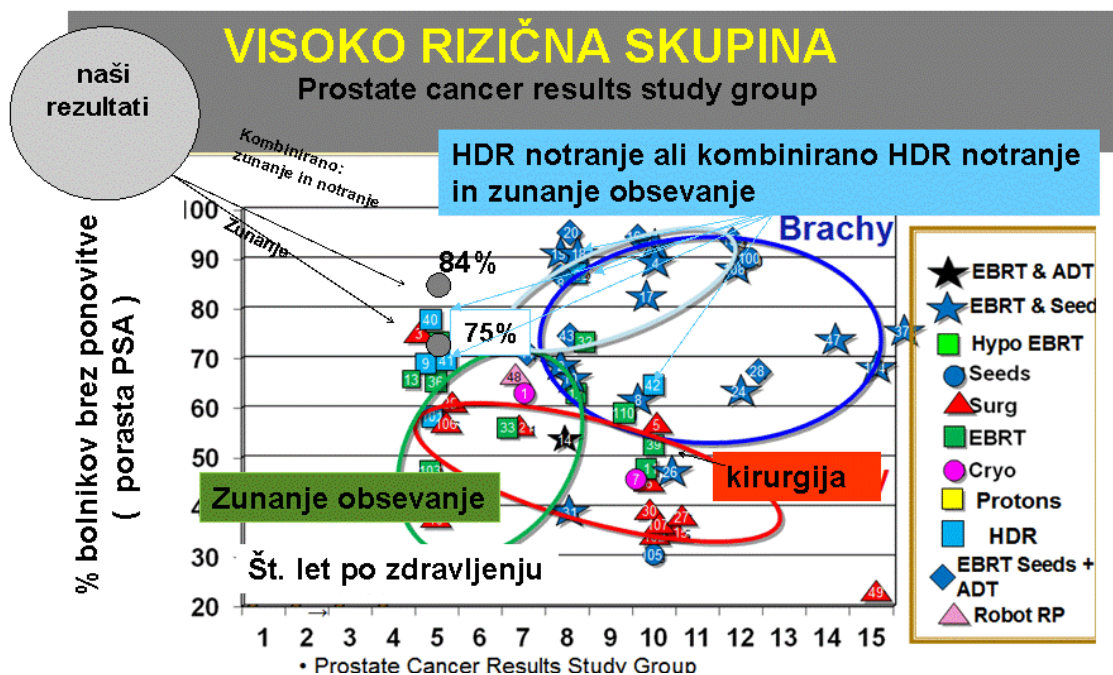
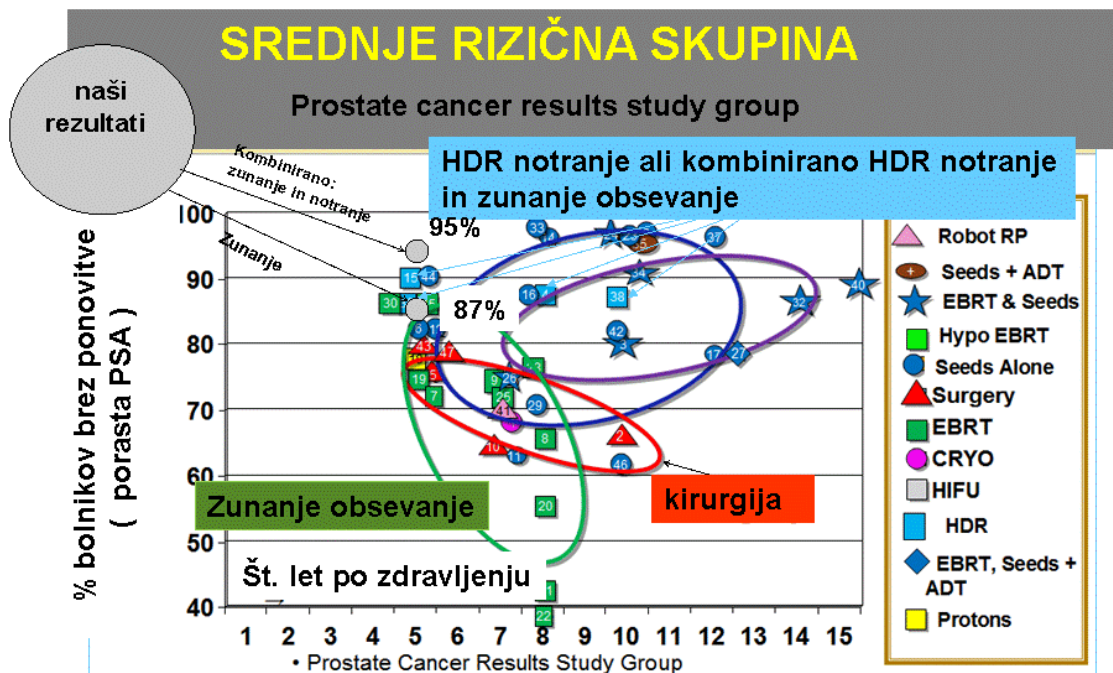
Radikalno obsevanje karcinomov prostate je lahko izpeljano tudi kot zgolj zunanje obsevanje.

Uspešnost obsevanja, tudi zunanjega, je odvisna od natančnosti obsevanja. Natančnejše kot je obsevanje manjše je tveganje za poobsevalno poškodbe s tem postanejo sprejemljive višje doze obsevanja. Področja ki jih želimo obsevati z zunanjim obsevanjem, so tako imenovani tarčni

volumni. Pri obsevanju raka prostate so ta tarčni volumen celotna prostata, pri lokalno napredovalih rakih prostate pa tudi deli tumorja v okolici prostate, v semenskih mešičkih in pri nekaterih bolnikih tudi bezgavke v medenici. Večja kot je natančnost obsevanja, tem manjša je doza obsevanja, ki jo prejmejo organi v okolici tarčnih volumnov: debelo in pri nekaterih bolnikih tudi tanko črevo, sečni mehur, žile in živci ob prostati, od katerih je odvisna erekcija, zapiralna mišica sečnice, s katero se nadzira odvajanje seča. Z večjo natančnostjo obsevanja se zmanjša pogostnost in tudi resnost trajnih okvar teh organov. Po drugi strani se s tem omogoča višja doza, s katero se lahko obsevajo tarčni volumni. Natančnost obsevanja prostate z zunanjim obsevanjem ne dosega natančnosti notranjega obsevanja. Posledično, ob še sprejemljivem (manj kot 5%) tveganju za izrazitejšo poobsevalno okvaro, biološka (ekvivalentna) doza ob zgolj zunanjem obsevanju ne dosega doze, s katero lahko obsevamo prostato ob kombiniranem zunanjem in notranjem obsevanju. Izven raziskovalnih protokolov so biološke ekvivalentne doze zunanjega obsevanja v območju do okoli 90 Gy.

V pregledu 62 bolnikov, ki so bili zdravljeni na OIL zgolj z zunanjim obsevanjem v dveh letih neposredno pred uvedbo notranjega obsevanja, se bolezen po petih letih ni ponovila pri 87% bolnikov s srednje rizičnim in 75% bolnikov z visoko rizičnim karcinomom prostate. Videti je da ti rezultati ne dosegajo rezultatov kombiniranega obsevanja, vendar so primerljivi z rezultati zunanjega obsevanja drugih bolnišnic in so glede na PCSRG raziskavo tudi povsem primerljivi ostalim načinom zdravljenja.

Domnevamo, da je obsevanje, ki vključuje notranje obsevanje lahko učinkovitejše kot zgolj zunanje obsevanje.



Slika 4: Umestitev rezultatov obsevanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana (naši rezultati) glede na poročila prikazana v PCSRG raziskavi. S črnimi puščicami so označeni deleži bolnikov v srednje in visokorizični skupini, pri katerih po 5 letih nismo ugotavljali ponovitve bolezni oziroma porasta PSA. Puščici, označeni z »zunanje«, kažejo rezultat zdravljenja zgolj z zunanjim obsevanjem, puščici, označeni z »kombinirano notranje in zunanje«, kažejo na rezultat kombiniranega zunanjega in HDR notranjega obsevanja.

Sodobna tehnologija, ki poleg večje natančnosti obsevanja omogoča tudi večjo intenzivnost obsevanja (ko je vsakokratno obsevanje izpeljano že v nekaj minutah), je skupaj z boljšim

poznavanjem bioloških značilnosti karcinoma omogočila radikalno zmanjšanje števila obsevanj, nujnih za uničenje tumorja. Z večjim dnevnim doznim odmerkom ob sicer nominalno nižji, vendar biološko enakovredni skupni dozi, je omogočeno, da je zunanje obsevanje, namesto v do sedaj standardnih približno 36 odmerkih, izpeljano tudi v zgolj nekaj odmerkih. S tem se skupni čas obsevanja iz približno 7 tednov lahko skrajša tudi na zgolj npr. 2 tedna. Učinkovitost tega novega oz. t.i. hipofrakcioniranega obsevanje je bila dokazana z vrsto raziskav, ki so skupaj zajele nekaj tisoč bolnikov. Hipofrakcionirano obsevanje, ki glede na časovni okvir, v katerem je obsevanje izpeljano, posnema notranje obsevanje, je obdržalo tudi nekatere nezaželene značilnosti notranjega obsevanja – pogostejše in morda tudi nekoliko izrazitejše so težave, ki se tudi sicer pojavijo med ali neposredno ob zaključku standardnega nekaj tedenskega obsevanja. Ne glede na izvedbo zunanjega obsevanja več kot polovica bolnikov ob zaključku obsevanja navaja spremenjeno odvajanje urina in nekoliko manj kot polovica bolnikov spremenjeno odvajanje blata. S hipofrakcioniranim obsevanjem je tudi delež bolnikov, ki imajo ob zaključku obsevanja težave z blatom, večji. Tudi z nekaj odstotno možnostjo izrazitih težav. Te t.i. akutne težava so praviloma prehodne in se postopoma (znotraj enega leta) umirijo.

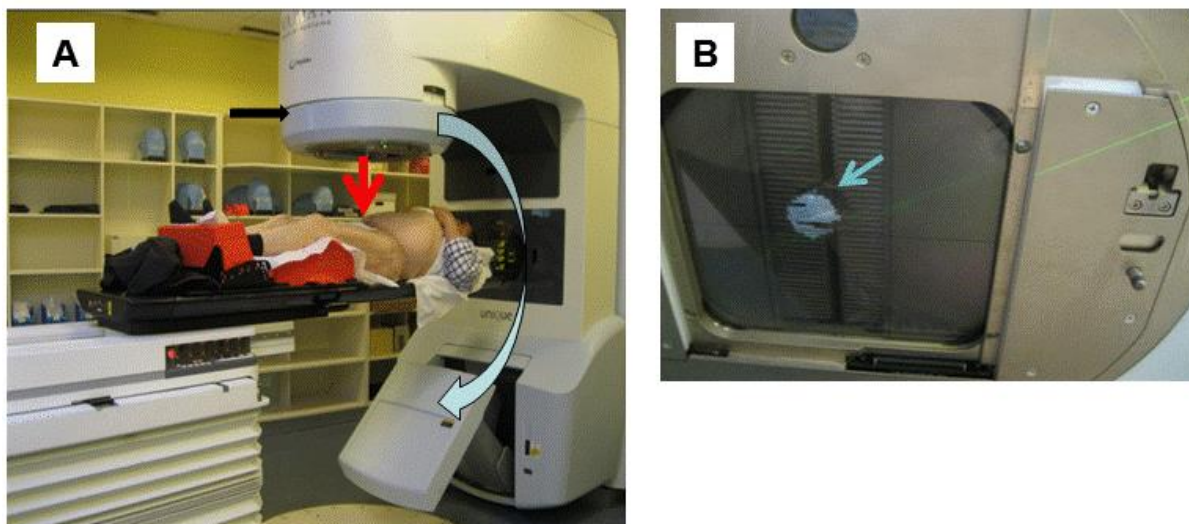
Hipofrakcionirano zunanje obsevanje s približno 20 odmerki za lokalno napredovale in s 6-7 odmerki za večino omejenih rakov prostate enako učinkovito kot do sedaj standardno obsevanje z več kot 30 odmerki obsevanja.

Hipofrakcionirano zunanje obsevanje lahko poveča tveganje za (t.i.akutne) praviloma prehodne težave z odvajanjem blata.

Med obsevanjem se zaradi z obsevanjem povzročene vnetja sečnika, sečnice ter danke spremeni odvajanje seča in blata. Te t.i. akutne težave so prehodne in izvenijo, ko se vnetje (praviloma po zaključku obsevanja) umiri. Odvajanja so pogostejša, lahko boleča in obarvana s krvjo. Pojavi se lahko nuja po takojšnjem odvajanju, kar privede, sicer redko, tudi do uhajanja tako urina kot blata. Odvajanje blata lahko postane neredno, z lažnimi pozivi za odvajanje, samo blato pa postane mehkejše ali tekoče in spremljano s sluzjo. Večinoma (pri nekaj več kot polovici bolnikov) so težave neizrazite in opisane le kot manjše spremembe. Le nekaj odstoten je delež bolnikov z izrazitimi zapleti, ko je potrebna prekinitve obsevanja, vstavitve stalnega urinskega katetra, močnejša (narkotična) zdravila zoper bolečine ali na primer uporaba pleničk zaradi uhajanja blata. Težave postopoma izvenijo v nekaj tednih po obsevanju. Le če so izrazite, je okrevanje dolgotrajnejše in včasih tudi ne dokončno.

ZNAČILNOSTI IN POTEK ZUNANJEGA OBSEVANJA:

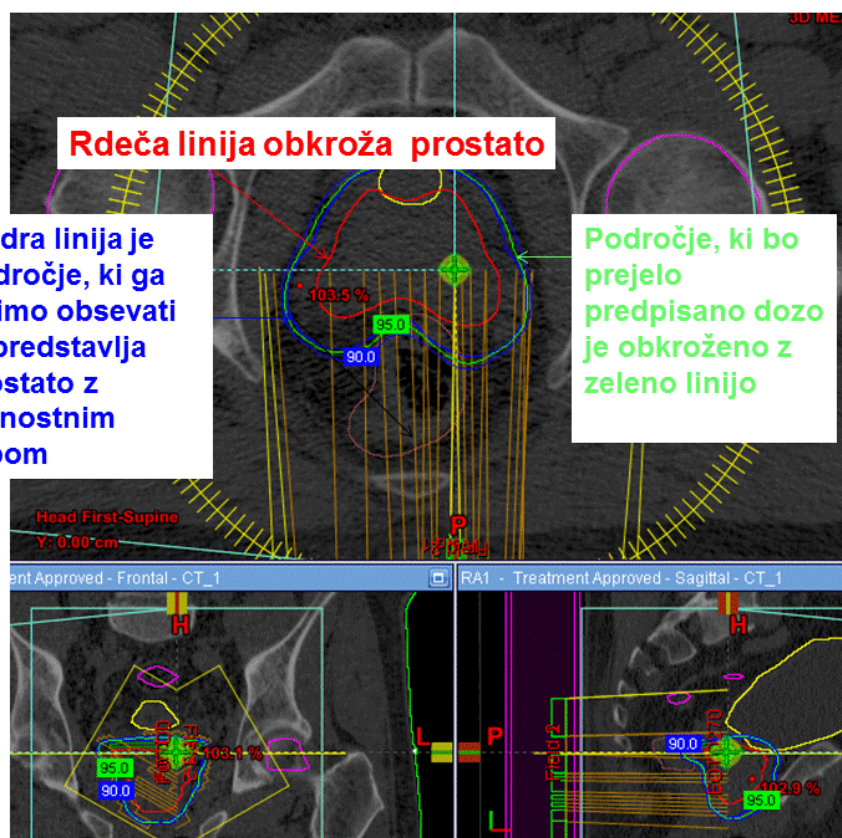
Zunanje obsevanje od leta 2012 poteka na OIL s posebno obliko t.i. ločnega obsevanja. Ločno obsevanje poteka na pospeševalnikih proizvajalca Varian s tako imenovano »rapid arc« tehniko (Slika5).



Slika 5: Prikazan je bolnik v pripravi položaja za obsevanje. Obsevalni žarek (A, rdeča puščica) izhaja iz glave obsevalnega aparata (A, črna puščica), ki zaokroži okoli bolnika (A, modra puščica). Oblika žarka se z premikanjem lističev zaslone prilagaja obliki področja, ki ga obsevamo, ob tem se spreminja tudi intenzivnost žarka.

Tehnika povzema osnovne značilnosti tri-dimenzionalnega konformnega obsevanja (3DCRT) s tri-dimenzionalnim prikazom prostate in organov v okolici prostate na osnovi slik računalniške tomografije (CT) in ga presega v natančnosti s katero se s predpisano dozo obsevajo področje prilagodi obliki prostate oz področju, ki ga želimo obsevati. Praviloma se slednja ujemata z odstopanjem nekaj milimetrov (Slika 6).

Področja, ki jih želimo obsevati z zunanjim obsevanjem, so tako imenovani tarčni volumni. Pri obsevanju raka prostate je ta tarčni volumen celotna prostata, pri lokalno napredovalih rakah prostate pa tudi deli tumorja v okolici prostate in semenska mešička, pri nekaterih bolnikih tudi bezgavke v medenici. Vključena (s t.i. varnostnim robom – slika 6) je tudi neposredna okolica. To področje, ki ga na ta način dodatno obsevamo, je lahko tem manjše čim večja je natančnost obsevanja. Z večjo natančnostjo obsevanja se zmanjša obsevanost okolnih organov in s tem tveganje za poobsevalno poškodbo oziroma posledice obsevanja. Na ta način je obsevanje varnejše in tudi bolj učinkovito.



Slika 6: CT slika ene od transverzalnih ravnin (zgornja slika) s prikazom področja, ki ga želimo obsevati (obkroženo z modro linijo) in dejansko obsevanim področjem oziroma področjem, ki bo prejelo zeleno oz. predpisano dozo sevanja. Po dogovoru je to področje, ki bo prejelo najmanj 95% predpisane doze in je obkroženo z zeleno linijo. Tako modra kot zelena linija se skoraj v popolnosti ujemata z odstopanjem nekaj milimetrov – tudi v konkavnem spodnjem delu, kar pri standardnem 3D konformnem obsevanju ni možno. Na spodnjih manjših slikah sta prikazani računalniško rekonstruirani ravnini, na levi je eden od prečnih in na desni eden od vzdolžnih presekov skozi medenico. Obe sta del tri dimenzionalnega prikaza (3D) tarčnih volumnov in sosednjih organov, ki so kritični za posledice obsevanja (z rumeno linijo je obkrožen sečni mehur, rjavo danka).

Dodatno zmanjšamo neželjeno obsevanje sosednjih organov z vsakokratnim natančnim določanjem položaja prostate pred obsevanjem in spremljanjem položaja prostate tudi med obsevanjem. Varnostni rob, ki je prikazan na Sliki 6, predstavlja področje okoli prostate, ki ga dodamo prostati zaradi še vedno prisotnih premikov prostate med obsevanjem in zaradi ostalih nejasnosti pri načrtovanju in izvedbi obsevanja. Varnostni rob, ki sedaj že zagotavlja, da prostata prejme predpisano dozo, sedaj meri le nekaj milimetrov. Pri določanju vsakokratnega položaja si pomagamo z v prostato vstavljenimi markirnimi zrni. Markirna zrna (v angleščini fiducial markers) so 1.2×3 mm velika zrna zlata, ki jih pred obsevanjem vstavimo v prostatu in so vidna na slikah, ki so podobna navadnim rentgenskim slikam (Slika 7). V kombinaciji z robotsko vodeno obsevalno

mizo je nenatančnost pri določitvi položaja prostate med 1 in 2 mm. Kadar vstavitve zrn ni možna, pa tudi kadar želimo organe zajete v tarčni volumen pred obsevanjem tudi videti, si lahko pomagamo s CT slikanjem - kar nam sedaj omogočajo že tudi obsevalni aparati.

A:
Računalniška rekonstrukcija obroba prostate in semenskih mešičkov (bela linija) ter položaja markerjev v prostati (zelene linije) iz CT posnetka narejenega ob pripravi na obsevanje

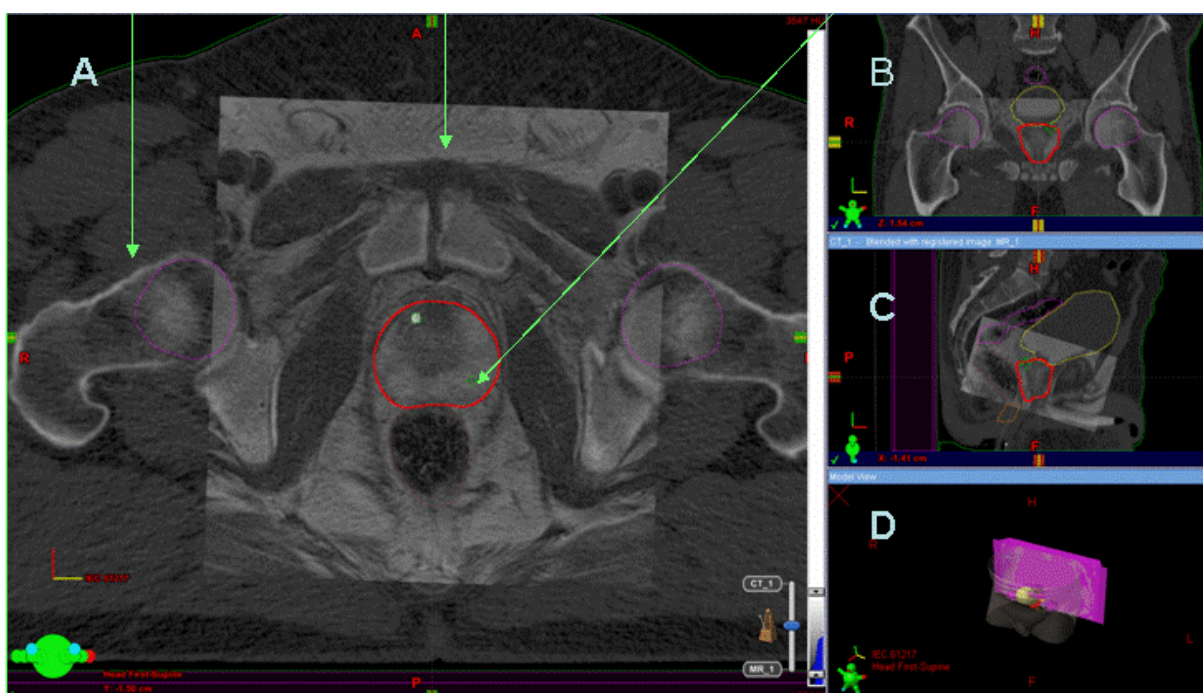


B:
Stranska slika medenice na obsevalnem aparatu pred obsevanje s prikazom markerjev

Slika 7: S premikanjem in slikanjem bolnika pred obsevanji želimo, da se dejanski (na sliki B) in navidezni markerji (na sliki A) prekrijejo, kar je prikazano na združeni sliki (slika C)

Markacija prostate je postopek, pri katerem s pomočjo igel, ki jih uvedemo preko presredka v prostato, vstavimo v prostato praviloma vsaj 3 zlata zrna (ali zrna iz posebnega polimera). Postopek je izveden v lokalni anesteziji. Bolečino med posegom bolniki praviloma ocenijo z manj kot 5 (na 10 stopenjski vizualno-analogni lestvici). Po posegu se izjemoma lahko prehodno krvavo obarvata urin ali sperma. Markacija je opravljena najmanj 1 teden pred pripravo na obsevanje. Poseg je opravljen na oddelku za brahiradioterapijo (klet D stavbe OIL). Obvestilo o terminu posega vam bo posredovano s strani oddelka za brahiradioterapijo. Poseg je lahko vprašljiv, v kolikor uživate ali si injicirate zdravila, ki ovirajo strjevanje krvi ali ste alergični na anestetike-prosimo, da nas o tem obvestite.

Za natančnost obsevanja poskrbimo tudi s kar najbolj natančno določitvijo tarčnega volumna. Tarčni volumni so običajno določeni na osnovi CT posnetkov, vendar pa CT ne nudi optimalnega prikaza prostate. Je pa CT nujen zaradi pravilnega izračuna doz. Zato naši bolniki v fazi priprav na obsevanje opravijo še magnetno resonančno slikanje (MR). MR slikanje omogoča ne samo natančen prikaz prostate, temveč tudi prikaz dela prostate ki je preraščen z rakom. Ocenjuje se, da se na ta način lahko zmanjša tarčni volumen, ki predstavlja prostato za 20-30%. Obenem lahko bolj zanesljivo ali pa z višjo dozo še dodatno obseva z rakom preraščeni del prostate. Slike MR združimo s CT slikami, ki so posnete med pripravo na obsevanje na podlagi markirnih zrn (Slika 8). Vstavljeni markerji omogočajo, da je povprečna napaka pri združevanju slik lahko manjša od 1 mm. Pri načrtovanju obsevanja si lahko pomagamo tudi s PET-CT slikami in sicer vedno, kadar gre za obsevanje področno napredovalega raka prostate, ko je predvideno tudi visokodozno obsevanje zasevkov v medeničnih bezgavkah. Skupaj z MR PET-CT omogoča tudi natančnejšo opredelitev rakasto spremenjenega dela prostate.



Slika 8: Zlitje CT (v ozadju) in MR slik s pomočjo markerjev. Tarčni volumen (prostata) je vrisan (rdeča linija) na osnovi prikaza prostate s MR slikanjem. 3D prikaz tarčnega volumna (slike B, C,D).

Natančnost zunanjega obsevanja na OIL zagotavljamo z:

- z najsodobnejšo tehniko obsevanja
- z optimalnim prikazom prostate in s tem natančno opredelitvijo področja, ki ga je potrebno obsevati
- z preverjanjem položaja prostate pred/med vsakim obsevanjem

Zunanje obsevanje ni izvedljivo pri vseh bolnikih

Kolčne proteze povzročijo močna popačenja na CT posnetkih zato:

- zunanje obsevanje pogosto ni izvedljivo ob obojestranski kolčni protezi in
- pogojno izvedljivo (z manjšo natančnostjo obsevanja) ob enostranski kolčni protezi

Pred pričetkom obsevanja **v sklopu priprav za obsevanje bolniki opravijo:**

- 1. MR slikanje medenice in**
- 2. CT slikanje medenice**

MR slikanje in CT slikanje se opravita na radioterapevtskem oddelku OIL. CT slikanje poteka na posebnih aparatih t.i. simulatorjih na katerih se tudi že določi položaj bolnika, kakršen bo kasneje med obsevanjem in še pred tem tudi med MR slikanjem

Željeno je, da je ob pripravi na obsevanje s slikanjem na CT simulatorju in kasneje med obsevanjem sečni mehur poln in danko prazna. Ustrezna navodila za pripravo na obsevanje dobite skupaj z obvestilom o terminu slikanja na CT simulatorju.

O pričetku obsevanja vas obvesti osebje obsevalnega aparata, ko je vse pripravljeno za obsevanje, kar je približno 2 tedna po zadnjem slikanju.

Pred pripravo na obsevanje, pred obsevanjem ali pregledom v TRT ambulanti se zglasite na sprejemnem pultu TRT oddelka (klet D stavbe OI).

Obsevanje poteka ambulantno, kar pomeni, da ste v času obsevanja lahko doma. Vsakokratni postopek na obsevalnem aparatu traja približno 10-15 min. Pri prevozih na OIL ste opravičeni do povračila potnih stroškov oz. reševalnih prevozov. Ustrezne napotke glede prevozov prejmete pri osebнем zdravniku. Obsevani ste lahko 1-krat na dan, vsakodnevno razen sobot in nedelj ali pa tudi

zgolj nekajkrat tedensko . Pogostnost obsevanja je določena s t.i. režimom zunanjega obsevanja. V primeru klasičnega režima obsevanja z več kot 30 odmerki obsevanja, ste obsevani vsakodnevno v hipofracioniranem režimu obsevanja z izrazito majhnim številom odmerkov (7 ali manj) so predvidena le 2-3 obsevanja na teden. O režimu obsevanja se boste dogovorili z vašim radioterapevtom, dokončno pa boste s pogostnostjo in datumi oz. časovnim terminom obsevanj seznanjeni neposredno pred obsevanjem.

O številu obsevanj in pogostnosti obsevanj se boste dogovorili z vašim radioterapevtom.

Pričetek obsevanj vam bo sporočilo osebje obsevalnega aparata, kjer se boste obsevali. Tedaj se boste tudi dogovorili tudi za točen termin oz. **uro obsevanja**.

Med obsevanjem se lahko pojavijo težave kot posledica vnetja sečnega mehurja in danke. Težave so verjetnejše, če se razen prostate obsevajo tudi medenične bezgavke. Posebni ukrepi večinoma niso nujni, je pa občasno nujna prilagoditev prehrane.

Tekom obsevanja se boste o težavah povzročenih z obsevanjem, lahko pogovorili ob rednih pregledih v TRT ambulanti (klet D stavbe OIL). Pregledi so vsake dva tedna na sredo.

Dodatne napotke glede prehrane boste še pred obsevanjem prejeli tudi v naši ambulanti za klinično prehrano in dietoterapijo.

Opravljalna sposobnost je v primeru težav lahko zmanjšana, tako da se za čas obsevanja in neposredno po obsevanju svetuje, da se prilagodijo delovne obveznosti.

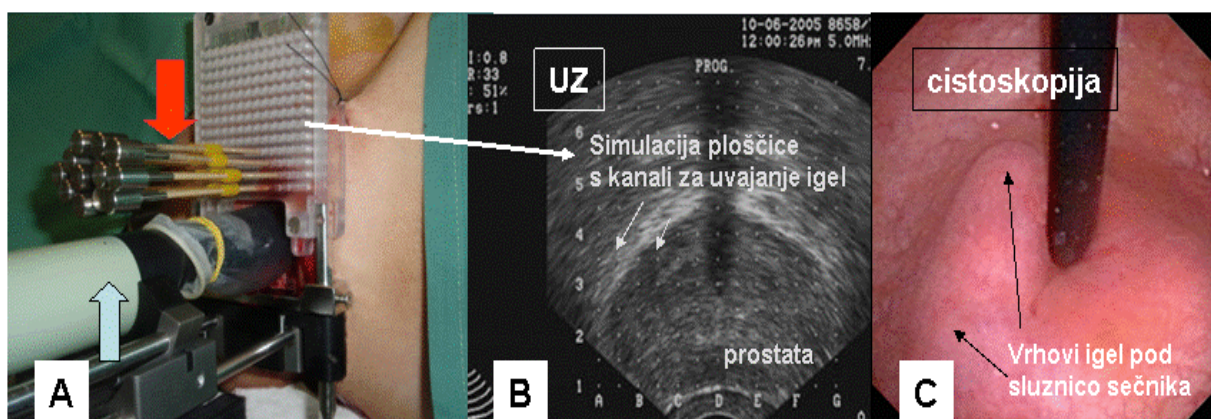
ZNAČILNOSTI IN POTEK NOTRANJEGA OBSEVANJA

Za izvedbo notranjega obsevanja je nujna vstavitvev plastičnih vodil v prostato. Za ta sicer invaziven poseg je nujna anestezija. Ob odločanju za notranje obsevanje je zato potreben tudi pregled pri anesteziistu, ki bo ocenil tveganje za zaplete ob anesteziji in ob preveliki ogroženosti bolnika poseg

tudi odsvetoval.. Običajna oblika anestezije je področna anestezija z omrtvičenjem spodnjega dela telesa (dodatne informacije so dostopne na: /anestezija_info_paciete_in_svojce.pdf)

Za izvedbo notranjega obsevanja je nujna vstavev kovinskih titanovih vodil v prostato. Postopek spominja na operacijo in zahteva anestezijo.

Vodila, ki jih vstavimo v prostato, so sedaj votle na enem koncu zaprte zašiljene sedaj praviloma kovinske igle, debeline 1.9 mm in dolžine 25 cm. Vstavljanje vodil v prostato poteka skozi kožo v področju presredka. Pri tem si pomagamo s sliko prostate in prikazom vodil, ki jih dobimo s pomočjo ultrazvoka in ultrazvočna sonde, ki je vstavljena v danko (Slika 9).



Slika 9: Plastična vodila (slika A, rdeča puščica) so vstavljena v prostato s pomočjo UZ prikaza prostate (slika B) in UZ sonde vstavljene v danko (slika A, modra puščica). Plastična vodila segajo pod samo sluznico sečnika – pogled na izhod iz sečnega mehurja (slika C)

Kot pri zunanjem obsevanju, je področje, ki ga želimo obsevati pri notranjem obsevanju, večina prostate. Razlog za to je ne povsem zanesljiv prikaz področja v prostati, ki ga je že zajel rak in tudi to, da se rak lahko pojavi v več ločenih pogosto majhnih žariščih, ki na slikah prostate ostanejo skrita. Za optimalno obsevanje je zato nujno, da so vodila enakomerno razporejena po celotni prostati, s tem da je večina vodil na obodu prostate. Predvsem pa se morajo vodila nahajati v rakastem delu prostate. V kolikor rak sega tudi v oklico prostate ali vrašča v semenske vezikule so vodila vstavljena tudi v ta področja. Običajno vstavimo 15-30 vodil.

Vodila potekajo vzdolžno skozi celotno prostato, s tem da se konice vodil nahajajo že v steni sečnega mehurja, ki leži neposredno nad prostato. Da pri tem ne predremo celotne stene sečnega mehurja in ne predremo sečnice, si pomagamo s tem, da vodila v končni položaj pripeljemo pod kontrolo videokamere in endoskopa oz. t.i. fleksibilnega cistoskopa (Slika 9).

Optimalna razporeditev vodil je pogojena z zadostno oddaljenostjo prostate od danke, dostopnostjo sprednjega dela prostate (pri velikih prostatah je ta del prostate zakrit s sramnično kostjo) in z ne preveliko oddaljenostjo prostate od presredka zaradi omejene dolžine ultrazvočne sonde. Ali je notranje obsevanje tudi s te strani izvedljivo, vam bo pojasnil vaš zdravnik radioterapevt ob pregledu.

Notranje obsevanje ni izvedljivo pri vseh bolnikih.

Izvedba notranjega obsevanja je pogojena z:

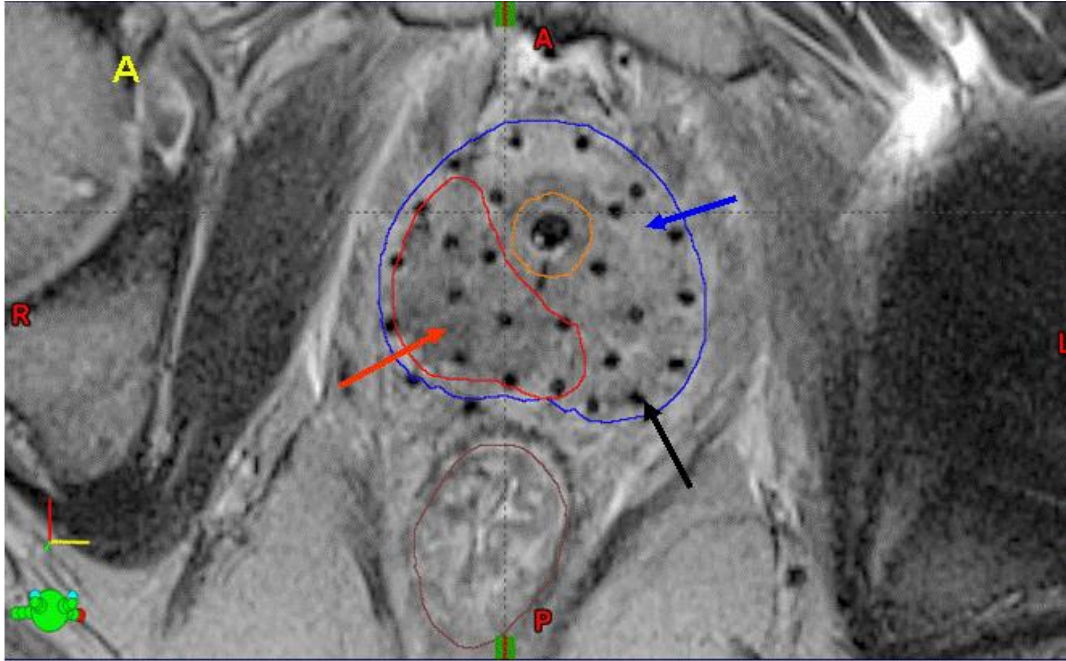
- mnenjem anesteziologa, da je tveganje za zaplete med anestezijo zaradi spremljajočih bolezni še sprejemljivo,
- mnenjem radioterapevta, da lahko vodila uvedemo v vse dele rakaste rašče kot tudi prostate,
- odsotnostjo kovinskih protez, kovinskih tujkov ali srčnega spodbujevalca, zaradi katerih ni možno izvesti MR slikanja.

Načrt obsevanja izdelajo fiziki. Osnovo za izdelavo načrta obsevanja predstavlja tri-dimenzionalen prikaz prostate in vstavljenih vodil z po posegu opravljenim MR slikanjem prostate (Slika 10). Načrt obsevanja je narejen z v ta namen pripravljenim programom Brachyvision (Slika 11).

Približno 3-4 ur po pričetku postopka se nato lahko prične dejansko obsevanje s priklopom bolnika oziroma vstavljenih vodil na obsevalni aparat. Obsevanje poteka s približno 3 mm velikim zrnom radioaktivnega Iridija, ki ga robotiziran obsevalni aparat vodi vzdolž vstavljenih vodil. Trajanje samega obsevanja je odvisno od radioaktivnosti Iridija, števila vstavljenih vodil in velikosti obsevanega področja. Praviloma je obsevanje zaključeno v manj kot pol ure.

Za izvedbo notranjega obsevanja je potrebna krajša hospitalizacija na brahiradioterapevtskem oddelku OIL.

O datumu sprejema vas bo obvestilo osebje brahiradioterapevtskega oddelka.



Slika 10: Načrt obsevanja se opravi na osnovi MR slikanja. Na sliki je eden od prečnih posnetkov medenice, na katerem je prikazana prostata, kar je tudi področje, ki ga želimo obsevati (področje obkroža modra linija in je označeno z modro puščico). Z rakom preraščen del prostate se nahaja znotraj področja, obkroženega z rdečo linijo. Prikazana so v prostato vstavljena plastična vodila (eno od vodil je označeno s črno puščico).

Po zaključku obsevanja se vodila odstranijo, nekoliko zatem pa se odstrani tudi stalni urinski kateter, ki je bil vstavljen v sečni mehur pred posegom.

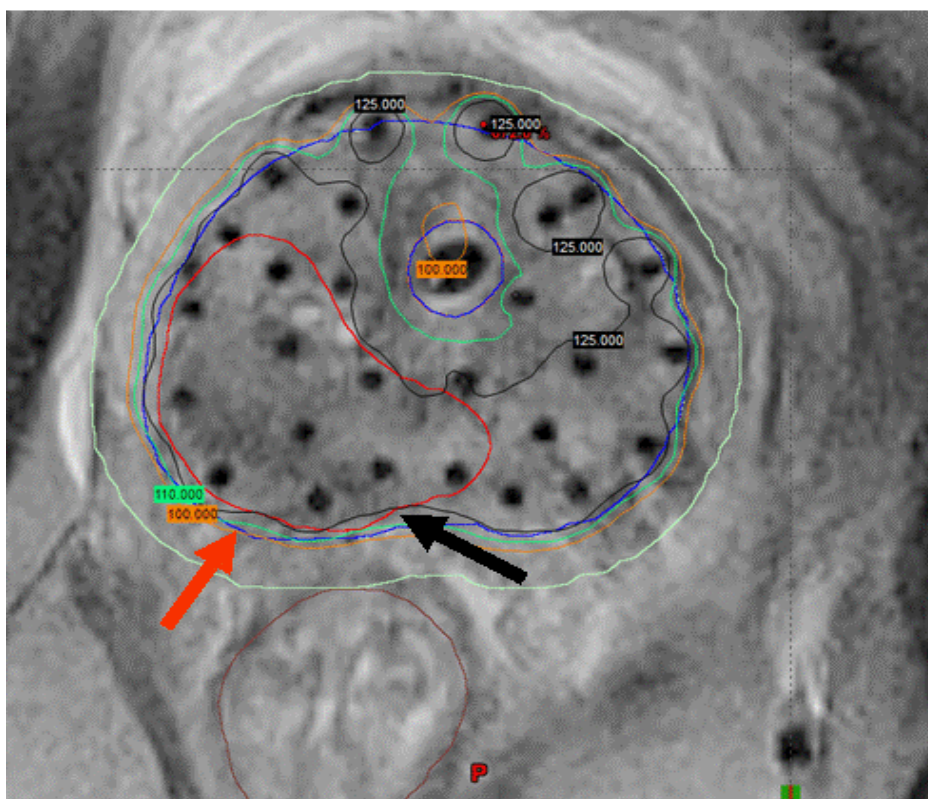
Po obsevanju bolniki še ostanejo preko noči na opazovanju in so naslednje jutro odpuščeni. Bivanje na oddelku tako traja tri dni oziroma dve nočitvi. Na oddelek ste sprejeti že dan pred posegom zaradi čiščenja črevesa z odvajali, krvnih preiskav in še dodatnega pregleda anesteziologa.

Notranje obsevanje je običajno izvedeno v kombinaciji z zunanjo obsevanjem. Tedaj notranje obsevanje bodisi sledi zunanemu obsevanju, ali pa je izvedeno pred zunanjo obsevanjem. V takem kombiniranem načinu obsevanja je notranje obsevanje izpeljano v enem delu.

Obsevanje je lahko v celoti izpeljano kot notranje obsevanje. V tem primeru je izvedeno v dveh delih v približno 1-2 tedenskem razmaku.

Predpisana (nominalna) doza je sedaj 14 Gy v enem odmerku, če je notranje obsevanje kombinirano z zunanjim obsevanjem. Če je celotno obsevanje izpeljano kot notranje obsevanje, je predpisana (nominalna) doza 26 Gy dveh odmerkih, za kar sta potrebna tudi dva posega v razmaku 1 do 2 tednov.

1. V primerjavi z zunanjim obsevanjem omogoča notranje obsevanje višje doze obsevanja tako celotne prostate kot tudi rakastega dela prostate.
2. **Kombinirano notranje in zunanje obsevanje ali zgolj notranje obsevanje je morda učinkovitejše kot izključno zunanje obsevanje.**



Slika11: MR slika ene od transverzalnih ravnin s prikazom področja, ki ga želimo obsevati (obkroženo z modro linijo). Z rakom preraščen del prostate je obkrožen z rdečo linijo. Dejansko s predpisano dozo obsevano področje se nahaja znotraj oranžne linije (oranžna puščica). Velika konformalnost obsevanja se kaže z natančnim ujemanjem obeh linij oziroma področja, ki ga želimo obsevati in dejansko obsevanega področja. Za razliko od zunanjega obsevanja varnostni rob ni potreben, zato je področje, ki ga moramo obsevati manjše in zato v manjši meri sega v organe v okolici prostate (na sliki je z rjavo krivuljo označena dank). Dodatno lahko pri notranjem obsevanju dosežemo, da z rakom preraščen del prejme višjo dozo od predpisane – v prikazanem primeru je večina tumorskega dela prostate znotraj področja, ki ga obkroža črna linija (označeno je s črno puščico), v katerem je doza za 25% višja od predpisane. Skupaj s hitrim nižanjem doze v okolici vse to omogoča, da so doze, ki jih pri notranjem obsevanju prejme prostata, še posebej rakasti del prostate, višje kot pri zunanjem obsevanju, kar se kaže tudi v večji učinkovitosti notranjega obsevanja.

Najpogostejša težava neposredno po notranjem obsevanju je nekoliko krvav urin in pekoč občutek pri odvajanju urina. Obe težavi sta kratkotrajni in prenehata v nekaj dneh po obsevanju. V tednu po obsevanju se lahko stopnjujejo težave s slabšanjem curka urina in pogostejšimi odvajanji urina. Slabšanje curka se lahko občasno stopnjuje v popolno zaporo urina, zaradi katere je nujno za nekaj dni vstaviti stalni urinski kateter. Težave se praviloma umirijo v naslednjih 2-3 tednih.

Izjemno redek zaplet po notranjem obsevanju je nastanek t.i. fistule, to je kanalčka, ki poveže sečnico in danko in po katerem začne odtekati urin v danko. Zaplet je težko rešljiv in ima praviloma za posledico stalno uporabo urinskega katetra, ali pa je potrebna izpeljava urina preko vrečke na trebuhu (t.i. urostoma). Fistula se praviloma pojavi 5 ali več let po obsevanju.

Težave, ki nastanejo neposredno po notranjem obsevanju, se večinoma umirijo v 2-3 tednih po obsevanju.

Redko lahko urin takoj po posegu pa do nekaj dni po posegu popolnoma zastane. Tedaj se za približno 1-2 tedna vstavi stalni urinski kateter.

Težave z odvajanjem urina so po notranjem obsevanju pogostejše in izrazitejše kot po zgolj zunanjem obsevanju.

Notranje obsevanje ne more biti izvedeno pri vseh bolnikih.

Omejitve lahko predstavljajo:

- velikost prostate (praviloma velikost večja od 50 ml), razširitev karcinoma v semenske mešičke, vraščanje karcinoma v sečnik, tesen stik prostate z danko.
- kovinski tujki v telesu, ki onemogočajo izvedbo magnetno resonančnega slikanja.
- spremljajoče bolezni zaradi katerih ni možna izvedba anestezije - zaradi visokega tveganja za uhajanje urina ali potrebe po stanem urinskem katetru bolnikom s sladkorno boleznijo in že okvarjenim delovanjem sečnika notranje obsevanje odsvetujemo.

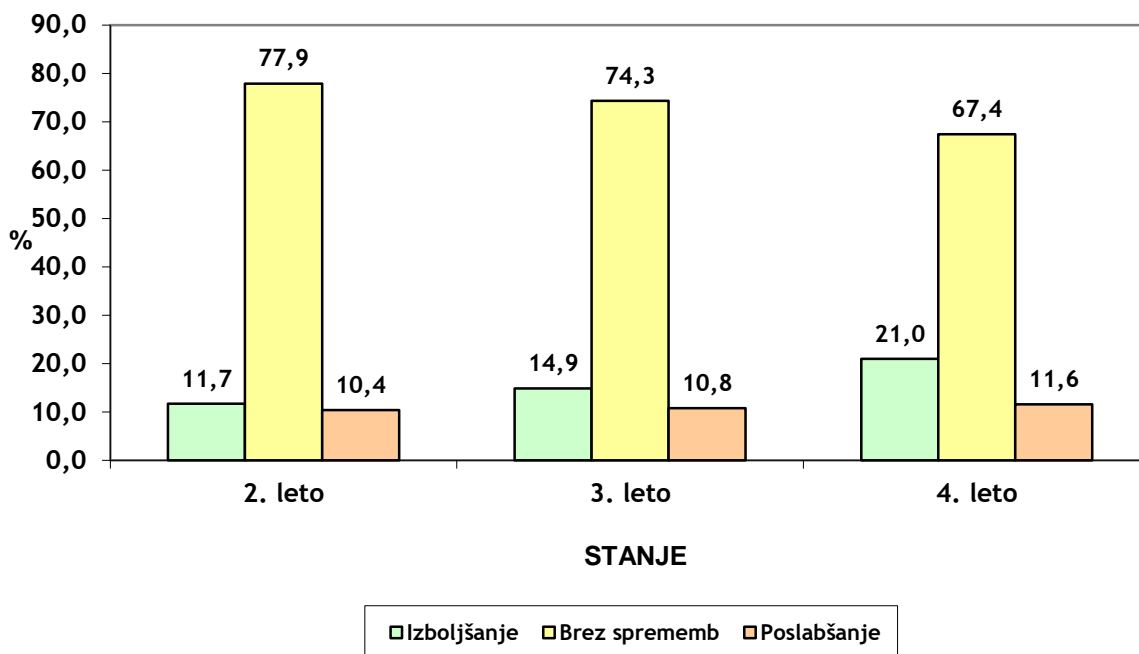
POSLEDICE OBSEVANJA PROSTATE

Podobno kot kirurško zdravljenje z odstranitvijo prostate lahko tudi obsevanje pusti dolgotrajne posledice, ki lahko včasih spremljajo bolnike do konca življenja. Del teh dolgotrajnih težav se lahko pojavi neposredno po obsevanju, vendar se večji del pojavi šele po nekaj mesecih, včasih pa tudi letih po obsevanju. Izrazitost težav je v veliki meri pogojena z individualno občutljivostjo

na obsevanje, vendar prav tako tudi z obsežnostjo obsevanega področja in dozo, s katero so bili hkrati z obsevanjem prostate obsevani organi v okolici prostate - sečnik, danko, ter krožni mišici - krožna mišica ki ob vrhu prostate oklepa sečno cevko in krožna mišica na izhodu črevesa - ki sta zadolženi za nadzor nad odvajanjem urina ter blata. Kot tudi žile in živci ob robu prostate od katerih je odvisna erekcija. Posledice obsevanja so lahko večja rigidnost, manjša mišična moč, večja dovzetnost za vnetja in krvavitve, motnje v prekrvavitvi in delovanju živcev. Kažejo se v spremembah pri odvajanju urina, odvajanju blata ter v možnosti erekcije.

Na OIL težave, ki nastanejo zaradi obsevanja, redno spremljamo. V tretjem letu po obsevanju, ko je večinoma že jasno kakšne posledice je pustilo obsevanje, je bila pri odvajanju urina najpogostejša težava povečana pogostnost odvajanja urina, kar je navajalo 23% bolnikov. Pri večini teh bolnikov s pogostejšim odvajanjem urina je bila le ta omejena na 1 dodatno odvajanje urina v nočnem času. Sledi uhajanje urina, ki je bilo izrazitejše kot pred obsevanjem pri 21% bolnikov. Večinoma je bila težava omejena na občasno uhajanje kapljic urina. Je pa 9% bolnikov vsaj občasno potrebovalo do 1 vložek na dan, vendar nihče od bolnikov ni imel težav z izrazitim nenadzorovanim uhajanjem urina. Slabši curek urina kot pred obsevanjem je v tretjem letu po obsevanju navedlo 11% bolnikov, bolečino ali pekoč občutek ob odvajanju urina 5% bolnikov ter občasno krvav urin 3% bolnikov. S strani bolnikov so bile spremembe pri odvajanju urina po obsevanju ovrednotene kot manjše poslabšanje (8% bolnikov) oziroma izrazito poslabšanje (3% bolnikov). Pri večini (74% bolnikov) so odvajanja urina ostala nespremenjena oziroma so bolniki navedli, da so se težave z odvajanjem urina po obsevanju zmanjšale (15% bolnikov).

Kako so bile spremembe pri odvajanju urina ocenjene s strani bolnikov glede na časovni odmik od obsevanja, je prikazano na Sliki 12.



Slika 12. Ocena težav z odvajanjem urina v drugem, tretjem in četrtem letu po obsevanju glede na stanje pred obsevanjem. Ne glede na odmik od obsevanja je le približno desetina bolnikov ocenila, da so se težave z odvajanjem urina po obsevanju povečale. Ti rezultati potrjujejo da so težave z odvajanjem urina pri bolnikih po obsevanju v primerjavi z bolniki po kirurškem zdravljenju ne samo manj pogoste temveč tudi manj izrazite. Zapleti z odvajanjem urina so po kirurški odstranitvi prostate enkrat pogostejši kot po obsevanju. Vzrok za to je uhajanje urina, ki je približno trikrat pogostejše po operaciji kot po obsevanju. Po obsevanju so sicer pogostejše težave z pogostejšim odvajanjem urina, pekočim občutkom ob iztekanju urina in krvavitvijo. Tako po obsevanju kot po kirurškem zdravljenju se pri delu bolnikov težave z uriniranjem lahko zmanjšajo, vendar se v nasprotju s kirurškim zdravljenjem, z obsevanjem le redko zmanjšajo t.i. obstruktivne težave.

Težave z odvajanjem urina po obsevanju navaja za polovico manj bolnikov kot po kirurški odstranitvi prostate.

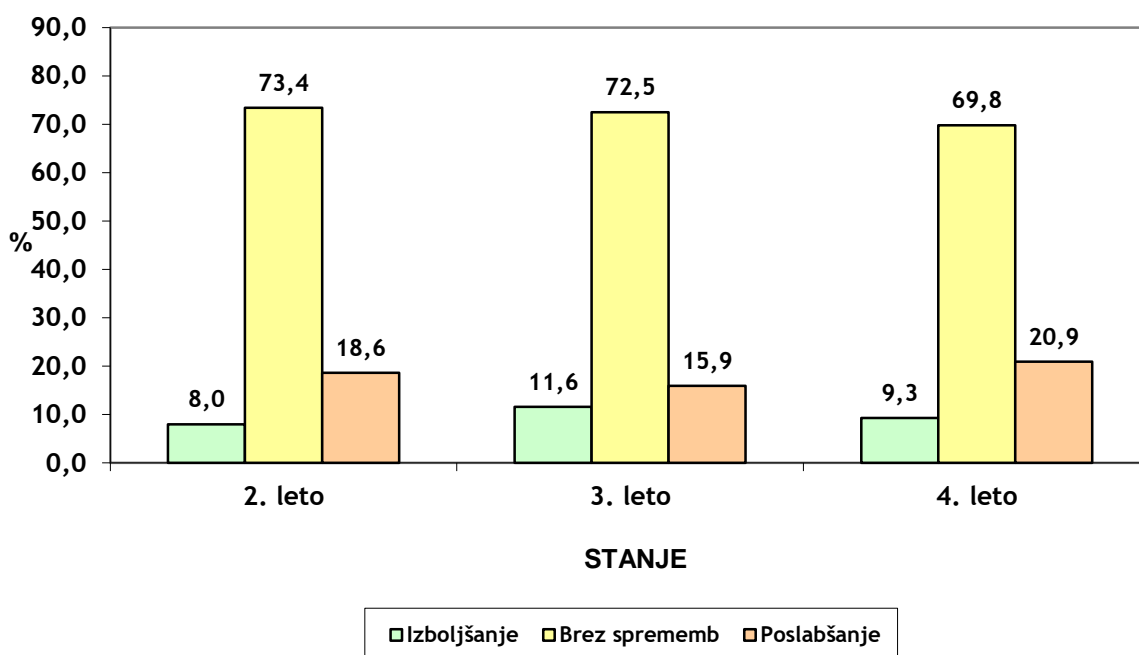
Nihče od naših bolnikov ni imel izrazitih težav z uhajanjem urina.

Tveganje za uhajanje urina je po obsevanju nekajkrat manjše kot po kirurškem zdravljenju

Najpogostejša sprememba pri odvajanju blata so bili lažni pozivi na odvajanje, ki so se občasno pojavili pri 18% bolnikov. Že pred zdravljenjem je 9% bolnikov navajalo uhajanje sluzi težava je postala po obsevanju izrazitejša pri 14% bolnikov. Uhajanje sluzi v nobenem primeru ni bilo izrazito do te mere, da bi bila vsaj občasna uporaba podložk ali pleníc. Dodatna odvajanja blata je glede na stanje pred obsevanjem navedlo 11% bolnikov. Občasne bolečine ob odvajanju blata je pred obsevanjem navedlo 17% bolnikov. Bolečine so se po obsevanju pojavile na novo ali poslabšale pri 8% bolnikov. Kri je vsaj občasno na blatu pred obsevanjem navedlo 6% bolnikov. Po obsevanju so postale pogostejše ali pojavile na novo pri 6% bolnikov. Pri večini bolnikov težave niso bile izrazite in kot take ocenjene tudi s strani bolnikov (Slika 13).

Tretjina bolnikov je že pred obsevanjem imela bolj ali manj izrazite težave z odvajanjem blata. Pri petini so težave po obsevanju postale izrazitejše ali se pojavile na novo. Vendar je le en bolnik navedel, da so se po kombiniranem obsevanju pojavile izrazite težave z odvajanjem blata.

Zapletom so izpostavljeni predvsem bolniki s sladkorno boleznijo in bolniki, ki prejemajo zdravila, ki zavirajo strjevanje krvi. Tveganje za nastanek težav z odvajanjem blata ali urina je po obsevanju pri teh bolnikih 2-3-krat večje.



Slika 13. Bolniki so bili naprošeni da pred obsevanjem ter ob kontrolnih pregledih po obsevanju ocenijo v kolikšni meri odvajanje blata predstavlja težavo. Izrazitost težav v drugem, tretjem in četrtem letu je bila nato primerjana s stanjem pred obsevanjem. Sprememba je na Sliki 13 prikazana kot izboljšanje, če je bilo težav manj, brez sprememb če so težave ostale enake in poslabšanje, če so težave postale izrazitejše.

Medtem ko se po kombiniranem obsevanju lahko pojavijo ali poslabšajo težave z odvajanjem blata, so po kirurškem zdravljenju (z odstranitvijo prostate) zapleti z odvajanjem blata redki.

V kolikšni meri kombinirano obsevanje vpliva na sposobnost erekcije, nismo mogli oceniti zaradi nepopolnih podatkov, višje starosti bolnikov in pogosto uvedenega hormonskega zdravljenja že pred napotitvijo bolnikov na OIL.

Naše izkušnje kažejo, da je natančno izvedeno kombinirano zunanje ter notranje obsevanje ne samo zelo učinkovito, temveč tudi varno. Tudi v primerjavi s kirurškim zdravljenjem z odstranitvijo prostate, bodisi s klasično odprto operacijo ali laparoskopsko (tudi robotsko) tehniko, je tveganje za težave predvsem z uhajanjem urina nekajkrat manjše. Težave z odvajanjem blata, ki so redke po kirurškem zdravljenju, se po kombiniranem zunanjem in notranjem obsevanju sicer lahko pojavijo, vendar praviloma nikoli niso problematične do te mere, da bi jih bolniki ovrednotili kot težavne. V tujih raziskavah, ki so primerjale zmožnost ohranitve spolnega odnosa in erekcije, je bilo obsevanje tudi tu v prednosti z manjšim tveganjem za nezanesljivo in nezadostno erekcijo in v celem manjšo možnostjo težav pri spolnem odnosu -vsaj v začetnih letih po zdravljenju. Vendar z leti zmožnost erekcije po obsevanju plahni tako da npr 10 let po obsevanju le še manj kot petina bolnikov nima tovrstnih težav.

Z obsevanjem se poveča tveganje za nastanek raka črevesa. Glede na približno 20-letni časovni zamik od obsevanja do vznika raka, se je pri bolnikih, mlajših od 60 let, varneje odločiti za kirurško odstranitev prostate. Vendar le tedaj, ko lahko domnevamo, da bo z odstranitvijo prostate rak tudi uspešno kontroliran, in da se tako lahko izognemo obsevanju po operaciji.

HORMONSKA TERAPIJA V SKLOPU RADIKALNEGA OBSEVANJA PROSTATE

Moški hormoni oz t.i androgeni hormoni, med katerimi prevladuje testosteron, spodbujajo rast karcinoma prostate. Ta spodbujevalen učinek lahko vsaj prehodno zavremo bodisi s tem, da preprečimo izločanje androgenov ali da preprečimo njihovo učinkovanje. Na ta način s t.i. hormonskim zdravljenjem oz hormonsko terapijo lahko izboljšamo učinkovitost obsevanja. Večina androgenov nastane v modih. Nastajanje androgenov v modih lahko zavremo s t.i. GnRH agonisti ali GnRH antagonisti. Ta zdravila se z injekcijami dajejo pod kožo ali v mišico. Učinkujejo od 1meseca do 6 mesecev. Ker je rezultat enak odstranitvi mod to zdravljenje imenujemo tudi kemična kastracija. Kako učinkovito preprečimo nastajanje androgenov lahko preverimo z določitvijo koncentracije testosterona v krvi. Po prenehanju zdravljenja se zdravilo počasi izloči iz telesa in v nekaj mesecih se ponovno vzpostavi stanje kot je bilo pred zdravljenjem. Pričetek zdravljenja z GnRH agonisti spremlja prehodno povečana tvorba androgenov. Da preprečimo ta sicer prehodni spodbujevalni učinek, ki bi ga tak porast androgenov imel na karcinom prostate, začetnih nekaj tednov zdravljenja z GnRH agonisti dopolnimo z zdravili, ki preprečijo učinkovanje androgenov (Casodex, Bicalutamid).

Stranski učinki kemične kastracije so pogosti. Poleg zmanjšane potence in okrnjene erekcije so najpogostejši vročinski oblivi s potenjem. Le redko so vročinski oblivi izraziti do te mere, da je moten spanec ali vsakodnevna aktivnost. Občasno se povečajo dojke (pojavi se t.i. ginekomastija) vendar le redko izrazito. Možna je izguba mišične mase in porast maščobnega tkiva, izguba kostne mase in pojav t.i osteopenije izjemoma osteoporoze in nastanek sladkorne bolezni tipa 2. Pojavi se lahko utrujenost, nespečnost. Prehodno hormonsko zdravljenje morda lahko poveča tveganje za t.i. krvno žilne dogodke kot so tromboza, možganska kap ali srčni infarkt.

Za lajšanje običajnih težav, ki se pojavijo ob kemični kastraciji se zato priporoča telesna aktivnost, uživanje vitamina D. Z zdravili lahko včasih ublažimo tudi vročinske oblive.

V primerjavi s kemično kastracijo, zdravljenje z zdravili, ki preprečijo učinkovanje androgenov nekoliko manj učinkovito zavre rast karcinoma. Zdravila, ki preprečijo učinkovanje androgenov, s skupnim imenom imenujemo antiandrogeni. Antiandrogeni, ki se uporabljajo ob obsevanju so t.i. antiandrogeni 1. generacije - praviloma je to bicalutamid. Zdravilo se nahaja v obliki tablet in zadostuje užitje ene tablete dnevno. Stranski učinki zdravljenja z antiandrogeni so podobni kot pri

kemični kastraciji vendar manj pogosti in izraziti – z izjemo ginekomastije. Ginekomastija je ne samo pogostejša temveč tudi mnogo bolj izrazita, in je tudi glavni razlog za prekinitve zdravljenja. Podobno kot pri zdravljenju z GnRH agonisti/antagonisti se tudi pri hormonskem zdravljenju z antiandrogenih priporoča telesna aktivnost. Uživanje vitamina D ni potrebno.

Kako dolgo naj bi trajala hormonska terapija v sklopu radikalnega obsevanja ni jasno. Na splošno se dodatnemu hormonskemu zdravljenju pri nizkorizičnih karcinomih lahko odpovemo, pri srednje rizičnih morda zadostuje že vsaj pol letno zdravljenje; hormonsko zdravljenje visokorizičnih karcinoma praviloma traja vsaj 2 leti.

Hormonsko zdravljenje je praviloma pričeto nekaj pred obsevanjem, se nadaljuje med obsevanjem in nato še tudi po obsevanju. Vodijo ga lahko tako onkologi kot urologi.

Hormonsko zdravljenje v kombinaciji z obsevanjem v primerjavi z zgolj obsevanjem najmanj prepolovi tveganje za napredovanje raka prostate kot tudi smrt zaradi raka prostate. Izboljša se kontrola karcinoma v sami prostate, zmanjša se pojavnost oddaljenih zasevkov ter podaljša preživetje.

Dobrobit hormonskega zdravljenja dodanega obsevanju je tem večja čim večja je možnost za neuspeh samega obsevanja.

Ni jasno ali se lahko z visokimi dozami obsevanja, kot ga omogoča notranje obsevanje, izognemo hormonskemu zdravljenju.

NAJVEČJA PREDNOST IN SLABOST OBSEVANJA, KI VKLJUČUJE NOTRANJE OBSEVANJE V PRIMERJAVI Z ZGOLJ ZUNANJIM OBSEVANJEM:

Prednost:

Kontrola karcinoma

Slabost:

Težave z odvajanjem urina

NAJVEČJA PREDNOST IN SLABOST ZGOLJ ZUNANJEGA OBSEVANJA V PRIMERJAVI Z OBSEVANJEM, KI VKLJUČUJE TUDI NOTRANJE OBSEVANJE:

Prednost:

Neinvazivno zdravljenje, brez posegov v bolnika

Slabost:

Težave pri odvajanju blata

NAJVEČJA PREDNOST IN SLABOST OBSEVANJA V PRIMERJAVI Z RADIKALNO PROSTATEKTOMIJO

Prednost:

Minimalna možnost uhajanja urina

Slabost:

Obsevanje poveča tveganje za nastanek karcinoma sečnika in danke