ЗНАЧАЈ И УЛОГА РАДИО-ТЕРАПИЈЕ НАКОН ОПЕРАЦИЈЕ КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Марко Дожић¹, Сузана Стојановић Рундић², Весна Плешинац Карапандић³, Срђан Милановић⁴,
Никола Милошевић⁵

THE SIGNIFICANCE AND ROLE OF RADIOTHERAPY AFTER A PROSTATE CANCER SURGERY

Marko Dožić, Suzana Stojanović Rundić, Vesna Plešinac Karapandžić, Srđan Milanović, Nikola Milošević

Сажетак

Карцином простате је по учесталости међу најчешћим карциномима у мушкој популацији. У нашој земљи заузима треће место по оболевању, после карцинома плућа и колоректалног карцинома. Код око половине пацијената први терапијски избор је радикална простатектомија. Радио-терапија има значајну улогу у наставку лечења оперисаних пацијената и може се примењивати, у зависности од локорегионалног налаза и стадијума болести, као адјувантна (постоперативна) или као salvage зрачна терапија. Постоперативном радио-терапијом се постиже боља локална контрола болести и боље дугогодишње преживљавање без биохемијског релапса. Salvage радио-терапија је индикована код постојања локалног рецидива и/или биохемијског релапса. Остаје и даље нејасно да ли је код доказаног пораста вредности PSA најбоље сачекати и потом спровести „рану“ salvage радио-терапију или одмах након хирургије.

Кључне речи: карцином простате, радио-терапија, постоперативна, salvage.

Summary

Prostate cancer is among the most common cancer by frequency in men. In our country occupies third place in morbidity after lung and colorectal cancer. First therapeutic option in about half of patients is radical prostatectomy. Radiation therapy plays an important role in the further treatment of the treated patients and it can be applied, depending upon the findings and staging locoregional disease, as adjuvant or salvage. Postoperative radiotherapy provides better local control of disease and better long-term survival, without biochemical relapse. Salvage radiotherapy is indicated in the presence of local recurrence and/or biochemical relapse. It remains unclear whether it is the proven increase in PSA level best to wait and then to implement early salvage radiotherapy, or immediately after surgery.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, postoperative, salvage.

¹ Марко Дожић, Институт за онкологију и радиологију Србије.

² Сузана Стојановић Рундић, Институт за онкологију и радиологију Србије.

³ Весна Плешинац Карапандић, Институт за онкологију и радиологију Србије.

⁴ Срђан Милановић, Институт за онкологију и радиологију Србије.

⁵ Никола Милошевић, Институт за онкологију и радиологију Србије.

УВОД

Карцином простате је међу најчешћим карциномима мушкараца у Европи и Северној Америци, и чини скоро 25% новодијагностикованих карцинома, те данас представља други најчешћи узрок смрти од малигних обољења мушкараца.⁽¹⁾ У Србији се налази на трећем месту по учесталости, после карцинома плућа и колоректалног карцинома.

Дијагностика карцинома простате обухвата одређивање вредности Простата специфичног антигена (PSA), преглед уролога са дигиторекталним прегле-

дом (DRE) и трансректалном ултрасонографијом (TRUS). По учињеној биопсији и хистопатолошкој верификацији болести неопходно је обавити комплетну евалуацију и одређивање стадијума болести. То подразумева примену радиолошких и нуклеарно-медицинских имидинг метода, као што су СТ или MR преглед абдомена и MR мале карлице, скинтиграфија скелета и Choline PET-CT.⁽²⁾

На основу клиничког стадијума болести, вредности PSA, као и Глисон скорa (Gleason Score, GS), карциноми простате се могу сврстати у три групе ризика (Табела 1)⁽³⁾:

Табела 1. Групе ризика карцинома простате.

	Туморски стадијум	Вредност PSA	Глисон скор (GS)
Низак ризик	T1–T2a и/или	PSA <10ng/ml и/или	GS ≤6
Средњи ризик	T2b–T2c и/или	PSA 10–20 ng/ml и/или	GS 7
Висок ризик	T3a–T4 и/или	PSA >20ng/ml и/или	GS 8–10

Радикална ретропубична простатектомија је метод избора лечења локализованог и нискоризичног карцинома простате. Додатни модалитет у наставку лечења, који има широку примену након учињеног хируршког захвата, представља спровођење постоперативне, односно *salvage* радио-терапије.

ДИСКУСИЈА

Радикална простатектомија је први терапијски избор код 50% мушкараца са карциномом простате. Иако ова метода представља курабилни приступ у терапији раног карцинома, код одређеног броја пацијената постоји повећан ризик за развој биохемијског релапса, као и локалног рецидива.⁽⁴⁾

Лечење карцинома простате је мултидисциплинарно и зависи од стадијума болести. Почетни стадијуми се лече хирургијом и/или радио-терапијом. Локално унапредовали карцином простате, као и дисеминована болест, лече се у комбинацији са хормонском и/или хемиотерапијом. Алгоритам за избор лечења карцинома простате сходно групама ризика је приказан у Табели 2.⁽⁵⁾

Табела 2. Алгоритам лечења карцинома простате.

Низак ризик (T1–T2a и/или PSA <10ng/ml и/или GS≤6):Процењено преживљавање мање од 10 година

- праћење,
- радикална радио-терапија.

Процењено преживљавање више од 10 година

- радикална радио-терапија,
- ретропубична простатектомија (РПП)+/- дисекција пелвичних лимфних чворова,
- праћење.

Средњи ризик (PSA од 10–20 ng/ml и/или GS 7 и/или T2b до T2c):Процењено преживљавање мање од 10 година

- праћење,
- радикална радио-терапија +/- краткотрајна хормонска терапија (4–6 месеци).

Процењено преживљавање више од 10 година

- радикална радио-терапија +/- краткотрајна хормонска терапија (4–6 месеци),
- ретропубична простатектомија +/- дисекција пелвичних лимфних чворова,
- *ако је позитивна хируршка маргина после РПП – адјувантна РТ или праћење,
- *ако су позитивни лимфни чворови после РПП – андрогена аблација +/- РТ или праћење.

Висок ризик (PSA >20ng/ml и/или GS 8–10 или T3a и већи):

РТ + дуготрајна хормонска терапија (више од 2 године).

Локално унапредовала болест (позитивни лимфни чворови)

РТ + дуготрајна хормонска терапија (више од 2 године).

Метастатска болест

Андрогена аблација +/- палијативна РТ +/- бисфосфонати +/- хемиотерапија +/- иновативни лекови.

Радио-терапија (РТ) има значајну улогу у оквиру мултидисциплинарног приступа лечења карцинома простате код оперисаних пацијената и може се примењивати на два начина: адјувантна (рана постоперативна) и *salvage* радио-терапија.

Адјувантна радио-терапија (постоперативна)

Адјувантна радио-терапија се спроводи непосредно након хируршког захвата код пацијената код којих постоји висок

ризик за релапс болести. Индикувана је у случајевима са хистопатолошки доказаним ширењем тумора кроз капсулу простате (екстракапсуларно ширење), уколико је позитивна хируршка маргина (позитивне ивице ресекције – R1) или је дошло до захватања семених везикула тумором. Такође се примењује уколико постоји макроскопски резидуална болест у простатичној ложи непосредно после операције, а у циљу постизања максималне локалне контроле болести.

Сходно локорегионалном налазу примењује се зрачење само простатичне ложе или се укључује у зрачни волумен цела карлица када је GS 7 или већи, и/или постоји инфилтрација семених везикула или позитивни лимфних чворови у карлици. Радио-терапија се може спровести конвенционалном техником када се зрачење врши са два супротна фотонска пелвична поља (предње и задње) енергије најмање 10 MeV, дозом од 45–50 Gy, а потом се наставља бочним пољима (латерално лево и десно) до укупне дозе 65–66 Gy. Када се зрачи простатична ложа, примењују се четири зрачна фотонска поља (*box* техника), до укупне дозе до 70 Gy. Појединачна дневна доза по фракцији зрачења износи 1,8 до 2,0 Gy.⁽⁶⁾

Данас је стандард у лечењу карцинома простате примена савремених техника као што су конформална зрачна терапија (3D CRT) и интензитетом модулисана радио-терапија (IMRT). Ове технике су омогућиле прецизно апликовање терапијске дозе на тумор уз максималну поштеду околних здравих ткива.⁽⁷⁾

Циљни волумен адјувантне РТ укључује следеће регије високог ризика за релапс у односу на анатомске структуре карлице – у нивоу испод горње ивице симфизе пубичних костију, напред: задња ивица пубичне кости; позади: до предњег зида ректума; каудално: 8–12 mm испод везикоуретралне анастомозе; латерално: до *m. levator ani* и *m. obturator. int.* Такође, у нивоу изнад горње ивице симфизе, напред: постериорно 1–2 cm зида мокраћне бешике; позади: мезоректална фасција, горе: 3–4 cm изнад симфизе и латерално: сакроректогенитопубична фасција.⁽⁸⁾

Данашња улога савремене постоперативне радио-терапије се занима на бројним клиничким трајаљима од којих су најважнији за адјувантну РТ:

SWOG Trial 8794 (Southwest Oncology Group) у који је укључено 425 пацијената са рТ3 туморским стадијумом, медијаном праћења више од 12 година и примењеном дозом 60–64 Gy, доказао је мањи ризик за појаву метастаза до 10 година 71% vs.

61% ($p = 0,016$); десетогодишњи слободни интервал без биохемијског релапса 47% vs. 23% ($p = 0,002$); десетогодишње укупно преживљавање 74% vs. 66% ($p = 0,023$).⁽⁹⁾

EORTC Trial 22911 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) у који је укључено 1.005 пацијената у 37 институција широм Европе је упоређивао радикалну простатектомију уз зрачну терапију према пацијентима који су само оперисани и били на режиму редовних контрола. Током петогодишњег праћења је уочено значајно побољшање без биохемијског релапса (74% vs. 52,6%; $p < 0,0001$), као и локалне контроле (15,4% vs. 5,4%; $p < 0,0001$). Такође, смањен је ризик за појаву локалног релапса код пацијената са позитивним хируршким маргинама непосредно спроведеног постоперативног зрачења. Стопа касних секвела градуса 2 је била чешћа у групи озрачених пацијената ($p < 0,0005$).⁽¹⁰⁾

ARO 96-02/AUOAP09/95 Trial (Arbeitsgemeinschaft Radiologischer Onkologie und Urologische Onkologie) у који је укључено 385 пацијената је немачки проспективни рандомизовани трајал, где су упоређиване група пацијената код којих је спроведена адјувантна радио-терапија и друга група без РТ на редовној опсервацији. Код пацијената са рТ3 туморским стадијумом адјувантна зрачна терапија је значајно смањила ризик биохемијске прогресије са 40% на 19% четири године од операције. Стопа касних секвела градуса 2 за ректум је била 3%.⁽¹¹⁾

Salvage радио-терапија

Salvage радио-терапија је индикована у случају локалног рецидива који се може доказати и биопсијом са хистопатолошком верификацијом. Поред овога, примењује се и код биохемијског релапса (када не постоји макроскопски видљив рецидив, али је дошло до пораста вредности PSA). Циљ ове терапије је поновно успостављање локалне контроле болести. Након радикалне простатектомије вредност PSA требало би да буде немерљива 4–6 недеља од операције (полуживот PSA у серуму

износи 3,1 дан). Уколико је вредност PSA већа од 0,2 ng/ml, уз најмање два узастопна мерења, као и скраћење времена дуплирања вредности PSA, то указује на суспектну резидуалну болест или локални рецидив.⁽¹²⁾ Биохемијски релапс може перзистирати 18–24 месеца пре испољавања клиничке прогресије болести. Како је PSA системски маркер, тешко је закључити, да ли је елевација резултат локалне или системске болести. Најчешће место локалног рецидива је везикоуретрална анастомоза, потом ретровезикални простор и регија семених везикула. Најбољи резултати се могу очекивати када се започне зрачна терапија у што ранијој фази елевације PSA, при вредностима испод 1 ng/ml. Насупрот томе, уколико је вредност PSA преко 2 или 3 ng/ml, као и GS 8–10 или постоји захваћеност лимфних чворова *salvage* радио-терапија је ограниченог дејства и мала је вероватноћа успеха лечења.

У погледу доза и техника примене овог приступа нема разлике у односу на адјувантну радио-терапију.

Токсични ефекти радио-терапије

Током спровођења лечења могу се јавити нежељени ефекти који се испољавају као акутна или касна токсичност. Акутни токсични ефекти на кожи се могу испољити у виду еритема, суве и влажне десквamacије. Описане промене се третирају локално и симптоматски. Акутни токсични ефекти на мукози генитоуринарног и дигестивног тракта могу значајније утицати на квалитет живота. Најчешће се испољавају у виду циститиса, дизуричних тегоба, уринарне опструкције, проктитиса, упале хемороида. Најозбиљније компликације су хематурија и хематохезија, перфорације или некрозе.

Препоруке за исхрану током зрачења карлице

Све време трајања радио-терапије пелвичне регије потребно је водити рачуна о хигијенско дијететском режиму. Исхрана треба да буде редовна и квалитетна у циљу превенције и смањења интензитета неже-

љених ефеката терапије. Саветује се конзумирање намирница богатих протеинима уз конзумирање чешћих али мање обилних оброка. Потребно је избегавати унос претерано масне, јако зачињене, тешко сварљиве хране богате биљним влакнима. Намирнице припремати кувањем или динстати са што мање масноће. Избегавати коштуњаво и свеже воће, јако заслађене и газиране напитке. Ограничити употребу кафе, пуномасног млека и сличних млечних производа. Не препоручује се конзумирање алкохолних пића. Уносити довољну количину течности, воде, незаслађеног чаја или посних супа. Препоручује се лагана шетња у природи, без претераног излагања сунцу и умерена физичка активност.

ЗАКЉУЧАК

Радикална простатектомија и даље остаје терапија избора за пацијенте са локализованим карциномом простате. Када постоји повећан ризик за настајање локалног рецидива код позитивних хируршких маргина и екстракапсуларног ширења, индикована је постоперативна радио-терапија којом не само да се постиже боља локална контрола, већ постоји и боље дугогодишње преживљавање без биохемијског релапса. Код пацијената са високим ризиком може се разматрати и системско лечење.

Salvage радио-терапија је индикована код постојања локалног рецидива и/или биохемијског релапса. EORTC и SWOG трајали су показали да након радикалне простатектомије зрачна терапија може побољшати контролу болести и продужити време до појаве биохемијског релапса. Остаје и даље нејасно да ли је код доказаног пораста вредности PSA најбоље сачекати и потом спровести „рану“ *salvage* радио-терапију или одмах након хирургије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 2009.
2. Jung SI, Donati OF, Vargas HA, Goldman D, Hricak H, Akin O. Transition Zone Prostate Cancer: Incremental Value of Diffusion-weighted Endorectal MR Imaging in Tumor Detection and Assessment of Aggressiveness. *Radiology*. 2013; 269(2): 493–503.
3. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; Suppl 5: v69–v77.
4. Mark VM, Scher ED, Jocelyn A. Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer patients with adverse pathologic features: comparative analysis of long-term outcomes. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 55–60.
5. NCCN Prostate Cancer Risk. Classification and suggested treatment strategies. 2014.
6. Antunac K, Grah J, Solaric M et al. Postoperativna radioterapija raka prostate. *Medix*. 2005; 60/61.
7. Mileusnić D, Durbaba M. Radijaciona onkologija. 2012; 17: 329–344.
8. Michalski JM, Lawton, Ritter M. Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(2): 361–368.
9. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. Southwest Oncology Group 8794. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol*. 2008; 180: 2453–7.
10. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) *Lancet*. 2005; 366: 572–4.
11. Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al: Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus “wait and see” (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *J Clin Oncol* 2005; 23.
12. Evropsko udruženje urologa, Udruženje Urologa Srbije. VODIČ ZA 2012.

Контакт: Др Марко Дожић, радиолог, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, Београд, тел. 011/2067242, e-mail: marcodozic@gmail.com