



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 10-12 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. 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:

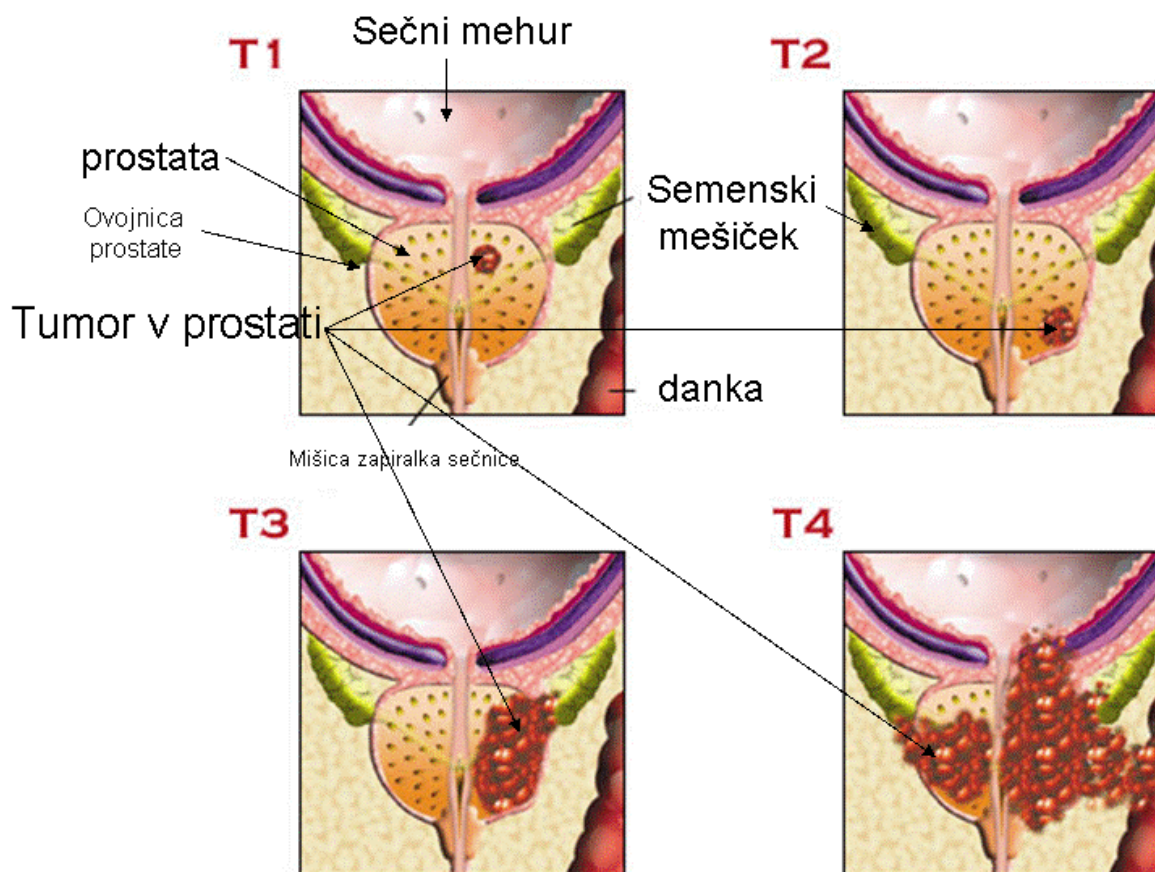
- izognemo zapletom, ki lahko nastanejo zaradi operacije ali obsevanja prostate,
- vendar se poveča tveganje za razširitev raka po telesu oz. pojav t.i. oddaljenih zasevkov
- poveča se tveganje za težave, ki se pojavijo zaradi zasevkov, kot tudi zaradi vraščanja tumorja v sečnico, sečni mehur in prostato
- 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 na kosti ob zgolj rednih kontrolnih pregledih je 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. N_0 in odsotnost zasevkov drugod po telesu z $M = 0$ oz. M_0 . 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 N0M0.



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.

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 slikanje z radioizotopom označenim 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. **napredovalem 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.

V kolikor je rak pravočasno ugotovljena 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. Zato je sicer običajno 5-letno preživetje brez ponovitve rakavega obolenja prekratko za oceno možnosti ozdravitve raka prostate in so primernejša daljša obdobja, npr. 10 let ali več. Ponovitev raka prostate se po lokalnem zdravljenju ugotavlja s pomočjo rednih meritev PSA. Stalno naraščanje PSA vrednosti po lokalnem zdravljenju praviloma kaže na ponovitev bolezni. Kriteriji za formalno ugotovitev 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 bodisi s pregledom bodisi z različnimi drugimi preiskavami oz. slikanji. 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 zanesljiv 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 > 0.4 ng/ml,
- po obsevanju PSA poraste za $>$ kot 2 ng/ml nad najnižjo vrednost, ki je bila zabeležena po obsevanju.

Ponovitev raka prostate po radikalnem zdravljenju ni odvisna samo od načina zdravljenja, temveč je povezana z vrsto dejavnikov, na osnovi katerih lahko opredelimo rizičnost oz. resnost na prostato omejenega in lokalno napredovalnega raka prostate stadija T1-3 N0M0. Najbolj razširjena je razdelitev na tri rizične skupine, ki so opisane v Tabeli 1. Iz te razdelitve so izključeni bolniki z neozdravljivim rakom prostate, pri katerih so s preiskavami že ugotovljena žarišča karcinoma izven same prostate in semenskih mešičkov. Preostali kriteriji, na podlagi katerih se bolnika razvrsti v posamezno prognostično skupino, so vrednost PSA v krvi pred zdravljenjem, razsežnost tumorja v prostati na osnovi otipa prostate ob rektalnem pregledu in jo urolog opiše s stadijem T in vrednost GS, ki je podana v histopatološkem izvidu po mikroskopskem pregledu vzorčkov prostate. GS 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. Nižja ko je vrednost, tem bolj je rak še podoben normalni prostati in s tem tudi manj 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.**

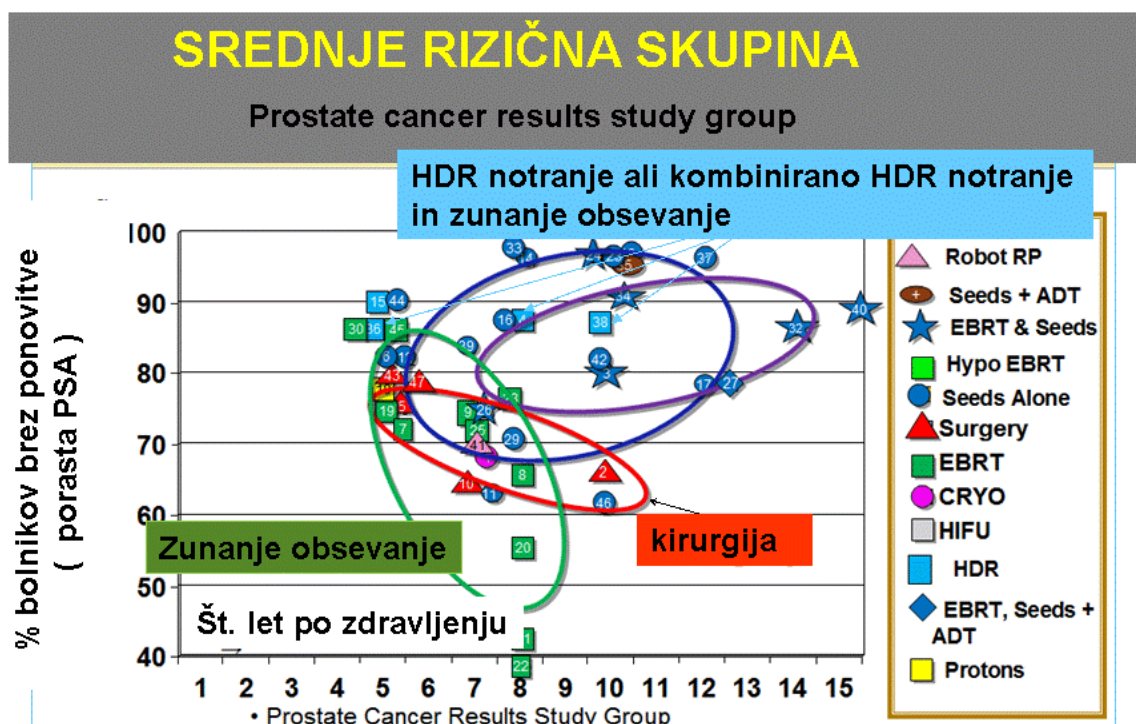
Tabela 1: Razvrstitev bolnikov z na prostato omejenim ali lokalno napredovalimi adenokarcinomi prostate (T1-T3, N0 in M0) v rizične skupine.

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).

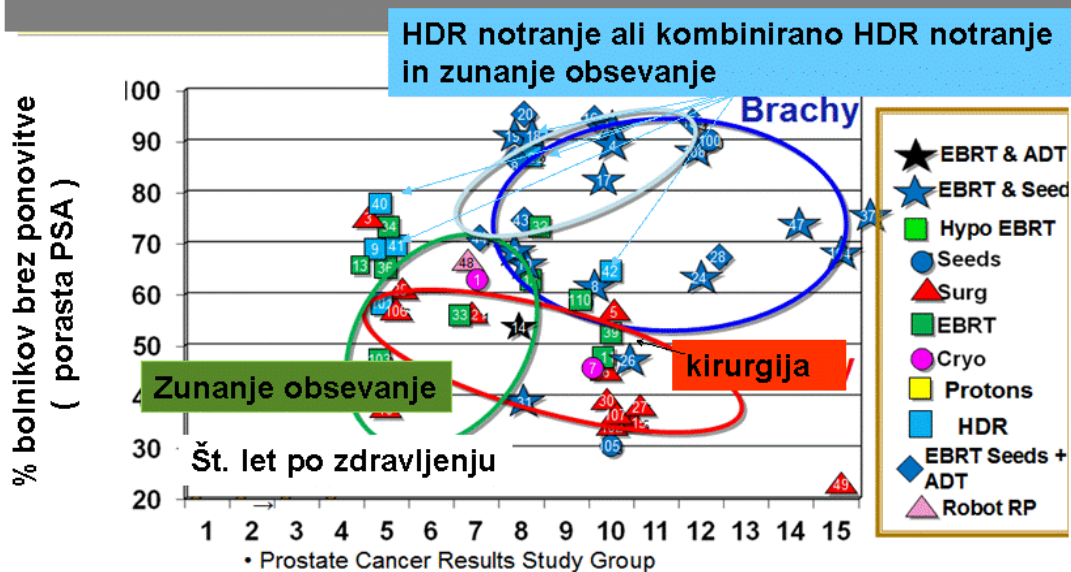
Posebna oblika obsevanja, ki se pri nas ne izvaja je obsevanje s protoni.

Rezultati lokalnih zdravljenj so prikazani na Slikah 2-4.

Učinkovitost zunanjega obsevanja lahko povečamo z dodatnim sistemskim zdravljenjem.

VISOKO RIZIČNA SKUPINA

Prostate cancer results study group



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. Tako naši rezultati kot tudi rezultati PCSRG raziskave kažejo, da notranje obsevanje kot ga izvajamo na OIL, v kombinaciji s zunanjim obsevanjem 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 obsevanj, katerih cilj je zgolj lajšanje težav ali omogočanje boljšega življenja. Slednje imenujemo **paliativna obsevanja**. Radikalno obsevanje bolnikov z rakom prostate temelji na notranjem obsevanju. 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 zrni (brachytherapy with seeds) je pri HDR obsevanju le-to izvedeno v kratkem času in radioaktiven vir je po obsevanju tudi 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-rezonančnih slik (MRI) prostate in vstavljenih vodil. 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. Zaradi dodatne cistoskopije in zaradi uporabe plastičnih namesto običajnih kovinskih vodil je že postopek vstavljanja vodil kot tudi kasnejše načrtovanje obsevanja zahtevnejše kot pri običajni HDR obliki notranjega obsevanja. Posledično je tudi časovno bolj zamuden. Ves postopek do končne odstranitve vodil traja od 6 pa tudi do 10 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 obsevanje izpeljano docela kot notranje obsevanje ali, kar je običajno na OIL, v kombinaciji notranjega in zunanjega obsevanja.

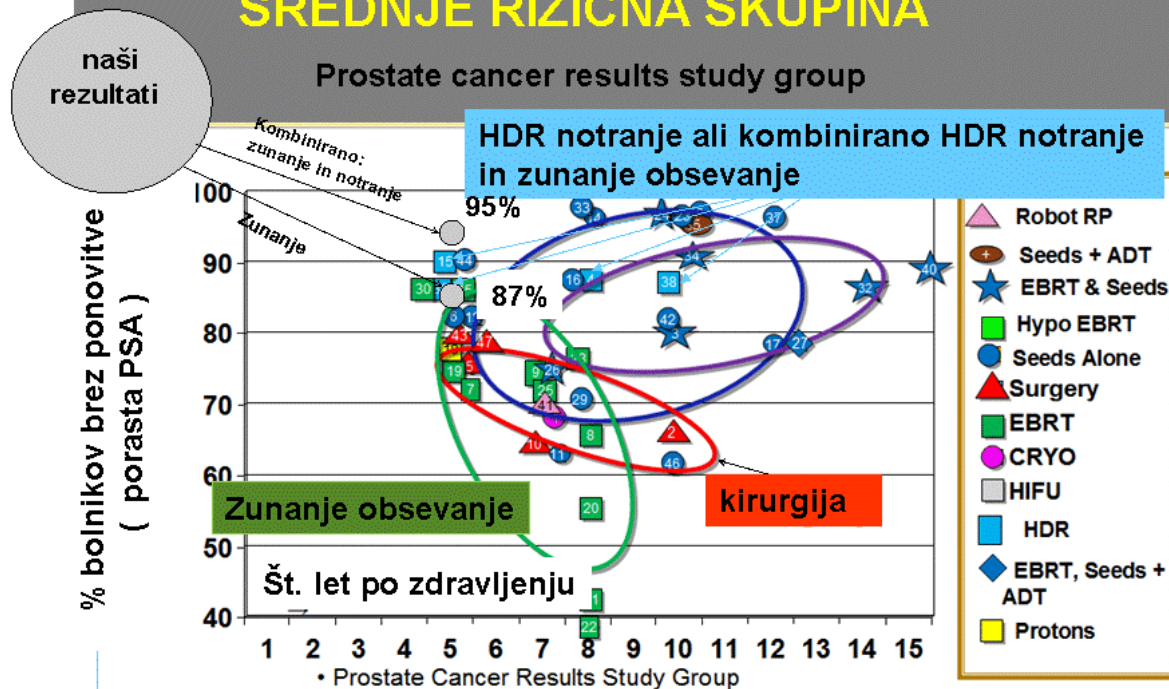
Zunanje obsevanje je praviloma sestavni del radikalnega obsevanja bolnikov s srednje in visoko rizičnimi karcinomi prostate. Počasnejše nekaj tedensko zunanje obsevanje, ki je dodano hitremu notranjemu obsevanju omogoča, da je obsevanje sprejemljivejše v smislu manjše možnosti poobsevalnih okvar. Hkrati omogoča 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. 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 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

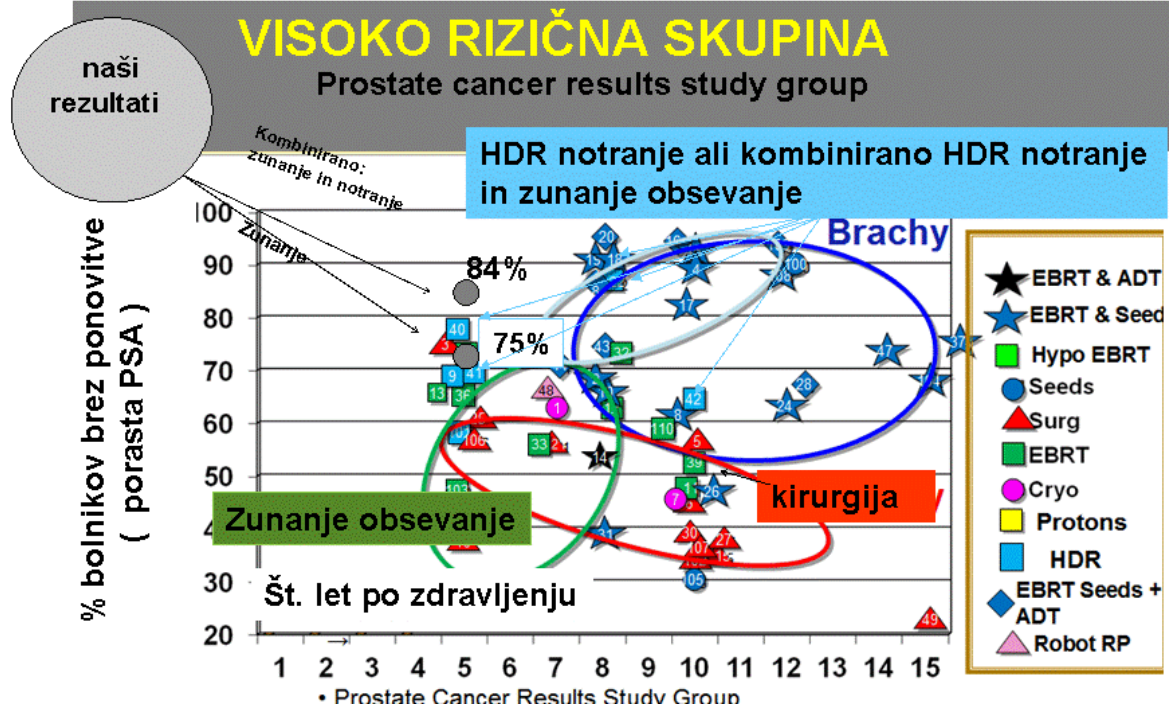
SREDNJE RIZIČNA SKUPINA

Prostate cancer results study group



VISOKO RIZIČNA SKUPINA

Prostate cancer results study group



Slika 4: Prikáže 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.

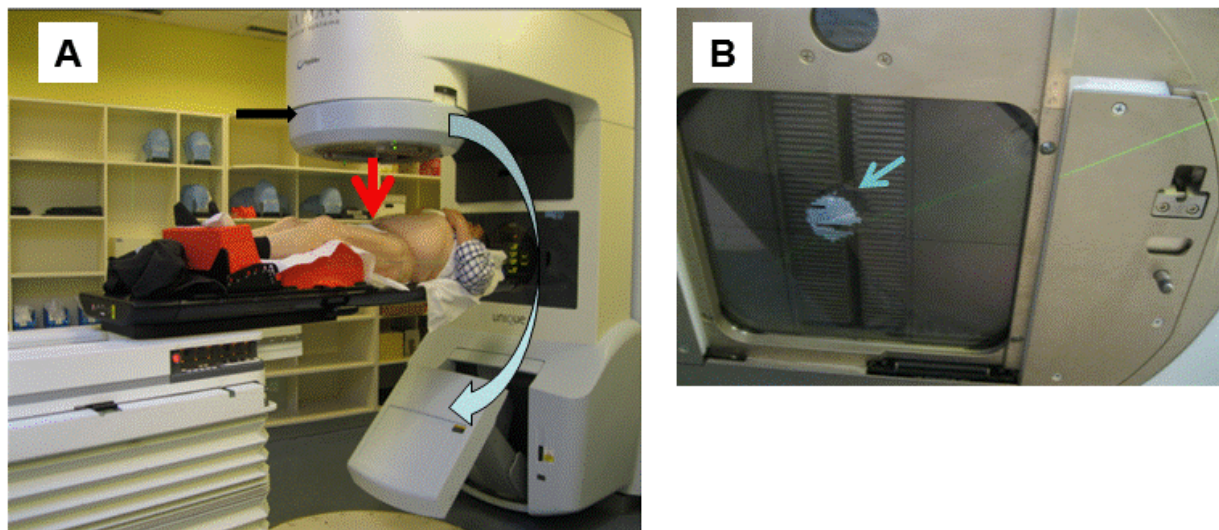
obsevanjem ne dosega natančnosti notranjega obsevanja. Posledično ob še sprejemljivem (manj kot 5%) tveganju za izrazitejšo po obsevalno okvaro, biološka (ekvivalentna) doza ob zgolj zunanjem obsevanju ne dosega doze, s katero lahko obsevamo prostato ob kombiniranem zunanjem in notranjem obsevanju. Izven raziskovalnih protokolov so biološke doze zunanjega obsevanja v območju 75 Gy do 80 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. Ti rezultati sicer 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. Ker ne dosegajo uspešnosti kombiniranega obsevanja, svetujemo zgolj zunanje obsevanje na OIL bolnikom, pri katerih iz različnih razlogov ne moremo opraviti notranjega obsevanja.

Zdravljenje, s katerim je tveganje za ponovitev raka pri bolnikih z srednje in visoko rizičnimi raki prostate najmanjše, je kombinirano zunanje in notranje obsevanje.

ZNAČILNOSTI IN POTEK ZUNANJEGA OBSEVANJA

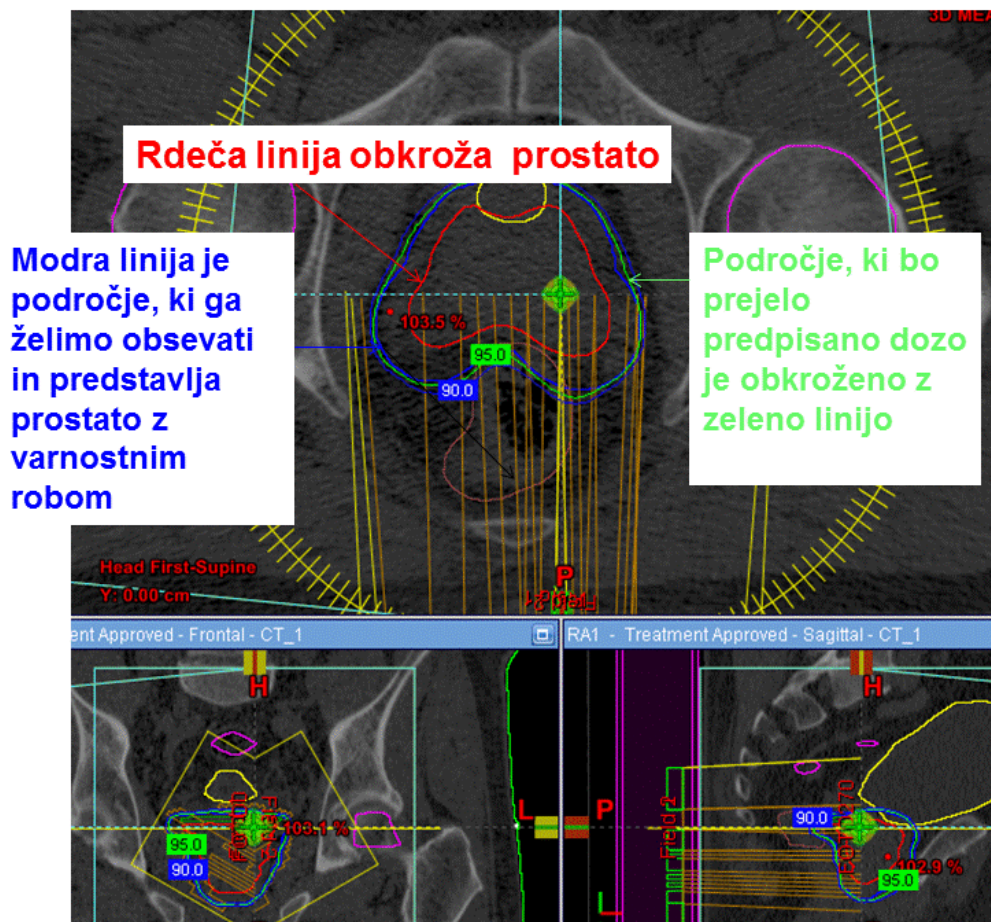
Zunanje obsevanje od leta 2012 poteka na OIL s posebno obliko t.i. ločnega obsevanja. Ločno obsevanje poteka na pospeševalnikih proizvajalca Varian s tako imenovano »rapid arc« tehniko (Slika 5).



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 zaslonke prilagaja obliki področja, ki ga obsevamo, ob tem se spreminja tudi intenzivnost žarka.

Tehnika povzema osnovne značilnosti v zadnjih letih standardnega načina zunanjega obsevanja t.i. tri-dimenzionalnega konformnega obsevanja (3DCRT), ki temelji na tri-dimenzionalnem prikazu prostate in

organov v okolici prostate na osnovi slikanja z računalniško tomografijo (CT) in prilagajanju oblike obsevalnih žarkov obliki tarčnega volumna. Od slednjega se razlikuje v večji natančnosti s katero se dejansko (s predpisano dozo) obsevano področje prilagodi obliki prostate oz področju ki ga želimo obsevati. Praviloma se slednja ujemata z odstopanjem nekaj milimetrov (Slika 6).



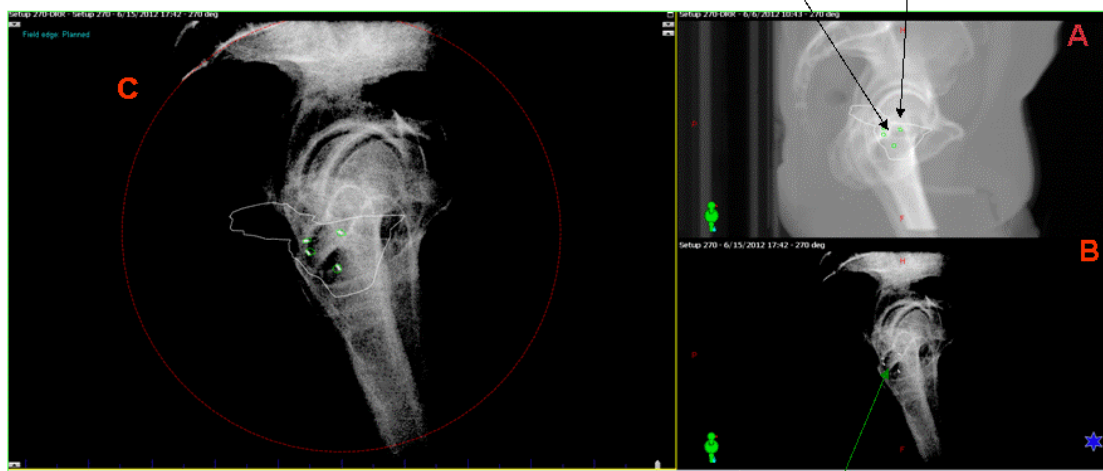
Slika 6: CT slika ene od transversalnih ravnin (zgornja slika) s prikazom področja, ki ga želimo obsevati (obkroženo z modro linijo) in dejansko obsevanim področjem oziroma področjem, ki bo prejelo zeleno oz. predpisano dozo sevanja. Po dogovoru je to področje, ki bo prejelo najmanj 95% predpisane doze 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, rjava danka).

Področja, ki jih želimo obsevati z zunanjim obsevanjem, so t.i. tarčni volumni. Pri obsevanju raka prostate je ta tarčni volumen celotna prostata, pri lokalno napredovalih rakih prostate pa tudi deli tumorja v okolici prostate in 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 sosednjih organov in s tem tveganje za poobsevalno poškodbo oziroma posledice obsevanja. Na ta način je obsevanje varnejše in tudi bolj učinkovito.

Dodatno zmanjšamo neželjeno obsevanje sosednjih organov z vsakokratnim (pred vsakim obsevanjem) natančnim določanjem položaja prostate, s čimer lahko prepolovimo t.i. varnostni rob. Varnostni rob je prikazan na Sliki 6 in predstavlja področje okoli prostate, ki ga dodamo z namenom, da zajame premike prostate med obsevanjem in tudi ostale nejasnosti pri načrtovanju obsevanja. Prostata nima stalno iste lege v telesu, temveč se premika zaradi različne napolnjenosti sečnega mehurja in danke. Premiki prostate znašajo lahko tudi več kot 1 cm. Zato moramo pri obsevanju, ki ne upošteva vsakokratnega položaja prostate, obsevati vsaj še 1 cm okolice prostate, kar v primerjavi z natančnim vsakokratnim na prostato usmerjenim obsevanjem poveča področje, ki ga moramo obsevati za približno 30-50%. Za še nekoliko večji % se zato poveča tudi volumen z visoko dozo obsevane stene sečnega mehurja, danke in anusa, kar bolnike izpostavi večjemu tveganju za zaplete.

Vsakokratni položaj prostate pred obsevanjem določimo s pomočjo v prostato vstavljenih markirnih zrn. Markirna zrna (v angleščini fiducial markers) so 1.2×3 mm velika zrna zlata, ki jih pred obsevanjem vstavimo v prostato 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 ali ob premiku zrn, si pri določanju položaja prostate lahko pomagamo tudi s prikazom položaja prostate s CT slikanjem medenice, kar je sedaj možno tudi na obsevalnem aparatu.

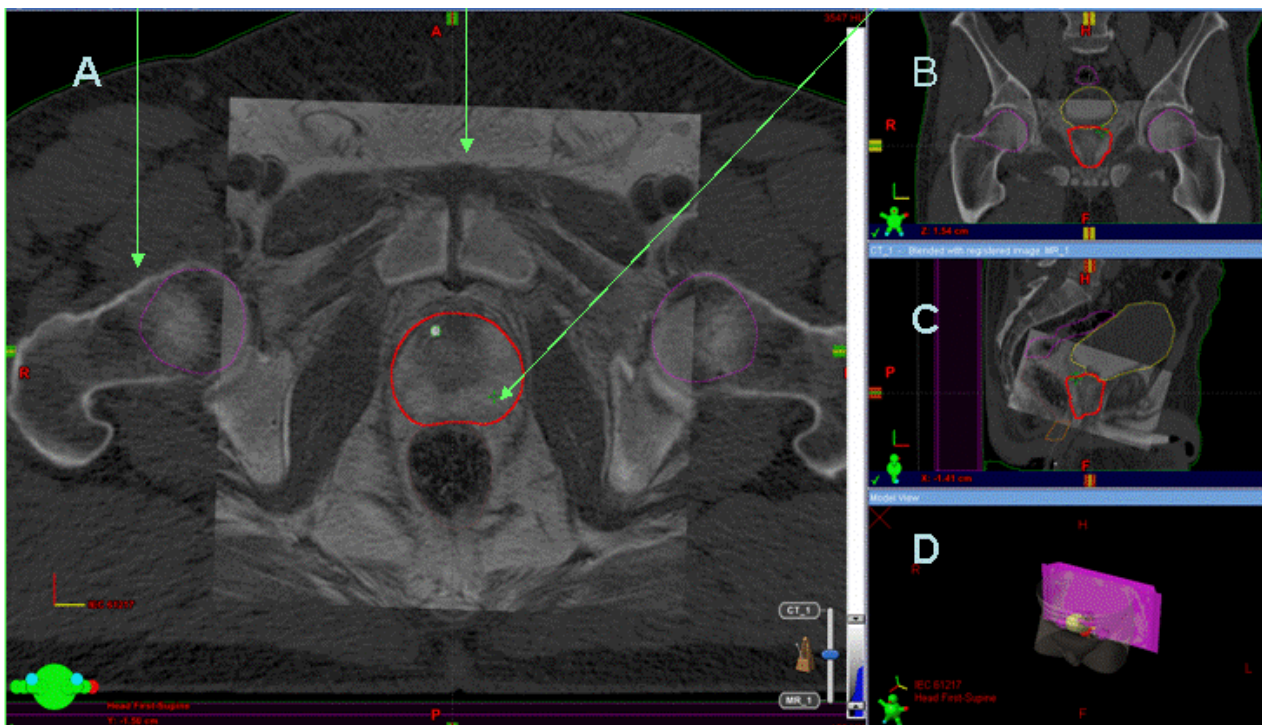
A:
Računalniška rekonstrukcija obroba prostate in semenskih mešičkov (bela linija) ter položaja markerjev v prostati (zeleno linije) iz CT posnetka narejenega ob pripravi na obsevanje



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).

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 še dodatno obsevamo rakasto področje. 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.



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 vsakim obsevanjem

Na ta način lahko v primerjavi s standardnim zunanjim obsevanjem tudi za več kot polovico zmanjšamo področje, ki ga obsevamo z visoko dozo.

Želeno je, da sta sečni mehur in danko ob pripravi na obsevanje s CT slikanjem in kasneje med obsevanjem približno enako velika. Ustrezna navodila za pripravo na obsevanje dobite z obvestilom o datumu priprave na CT simulatorju in pred samim slikanjem. Navodila za ravnanje ob obsevanju vam bo izročil zdravnik radioterapevt ob pregledu pred obsevanjem.

Zunanje obsevanje ni izvedljivo pri vseh bolnikih

Kolčne proteze povzročijo močna popačenja na CT posnetkih zato:

- zunanje obsevanje 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 se opravi na radiološkem oddelku, CT slikanje 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. O terminih slikanja vas ločeno obvestita oba oddelka.

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

Obsevanje poteka ambulantno, kar pomeni, da ste v času obsevanja lahko doma. Vsakokratni postopek na obsevalnem aparatu traja približno 10-20 min. Pri prevozi na OIL ste opravičeni do povračila potnih stroškov oz. reševalnih prevozov. Ustrezne napotke glede prevozov prejmete pri osebem zdravniku. Obsevani ste 1-krat na dan, vsakodnevno razen sobot in nedelj.

Med obsevanjem se lahko pojavijo težave kot posledica vnetja sečnega mehurja in danke. Če se obsevajo tudi bezgavke, se lahko pojavijo tudi težave zaradi vnetja esastega in debelega črevesa. Vnetja nastanejo zaradi obsevanja in so podobna vnetju kože po sončenju. Težave se ne pojavijo pri vseh bolnikih in tudi ne enako intenzivno pri vseh bolnikih. Praviloma nastopijo z zamikom približno 2-3 tednov od začetka obsevanja in se nato lahko stopnjujejo do zaključka obsevanja, ostanejo nespremenjene ali se celo zmanjšajo. Vnetje se umiri znotraj približno 2-3 tednov po obsevanju, tedaj prenehajo tudi težave. Posebni ukrepi večinoma niso nujni. Pravilna sposobnost je v primeru težav lahko zmanjšana, tako da se za čas obsevanja in neposredno po obsevanju svetuje, da se prilagodijo delovne obveznosti.

Večina težav, ki nastane med obsevanjem, se umiri znotraj približno 2-3 tednov po obsevanju.

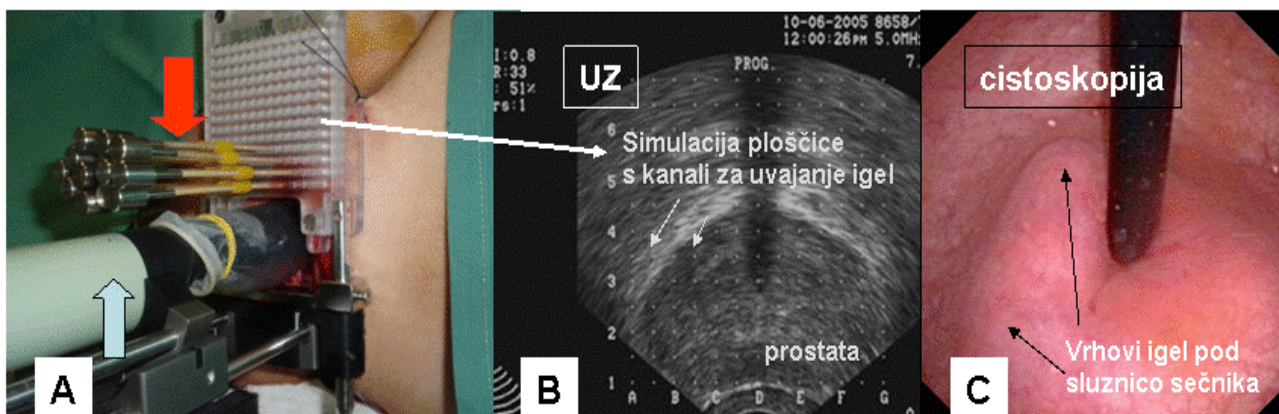
ZNAČILNOSTI IN POTEK NOTRANJEGA OBSEVANJA

Za izvedbo notranjega obsevanja je nujna vstavev 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 omrtvitvijo spodnjega dela telesa z subarahnoidalnim blokom.

Za izvedbo notranjega obsevanja je nujna vstavev plastičnih vodil v prostato.

Postopek spominja na operacijo in zahteva anestezijo.

Vodila, ki jih vstavimo v prostato, so na enem koncu zaprte zašiljene plastične cevke, debeline 1.9 mm in dolžine 20 ali 30 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 sonda, 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 sonda 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 20-30 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).

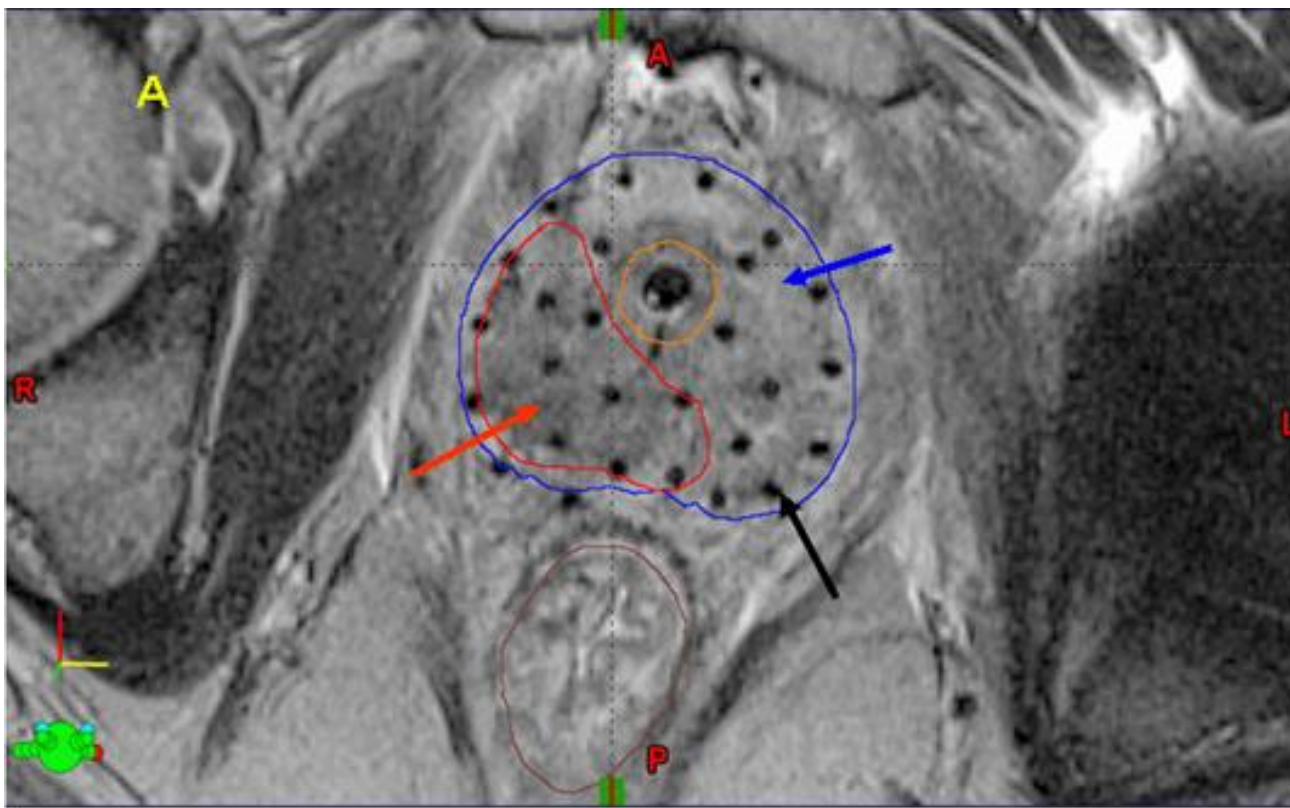
Optimalna razporeditev vodil je pogojena z zadostno oddaljenostjo prostate od danke, dostopnostjo sprednjega dela prostate (pri velikih prostatah je ta del prostate zakrit s sramnično kostjo) in z ne preveliko oddaljenostjo prostate od presredka zaradi omejene dolžine ultrazvočne sonda. Ali je notranje 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).



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 vstavljen plastična vodila (eno od vodil je označeno s črno puščico).

Približno 6 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 obsevalni aparat vodi vzdolž vstavljenih vodil. Trajanje samega obsevanja je odvisno od radioaktivnosti Iridija, števila vstavljenih vodil in velikosti obsevanega področja. Lahko je zaključeno že v približno pol ure, lahko pa traja tudi 2-3 ure.

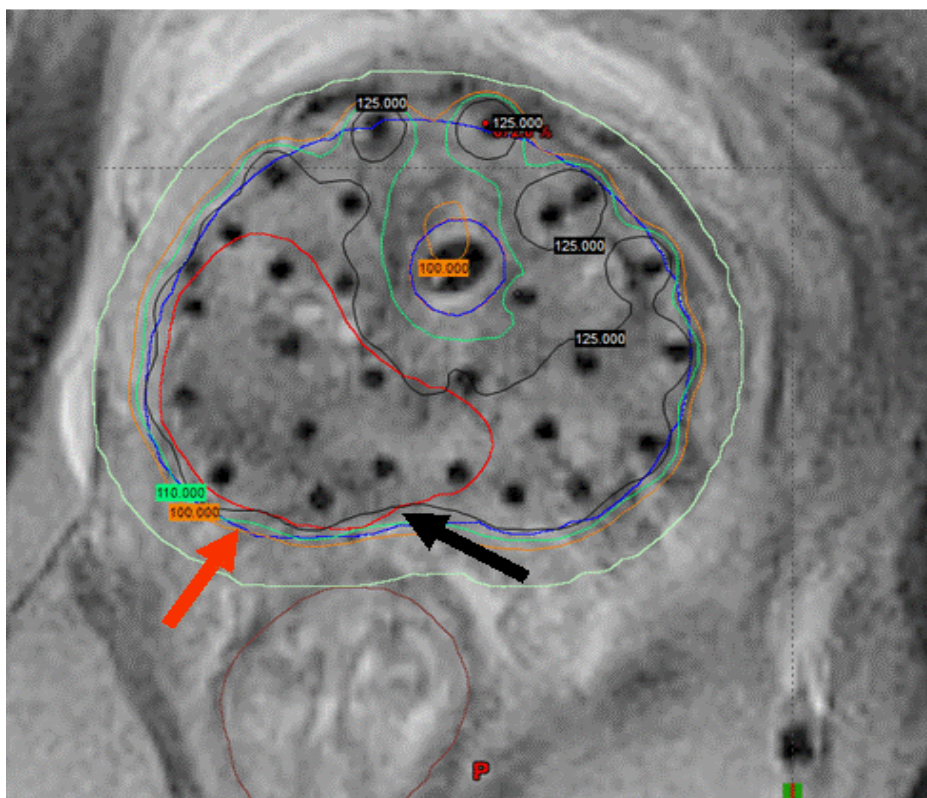
**Za izvedbo notranjega obsevanja je potrebna krajša hospitalizacija na brahiradioterapevtskem oddelku OIL.
O datumu sprejema vas bo obvestilo osebje brahiradioterapevtskega oddelka.**

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 z brahiradioterapevtskega oddelka. 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 anestezista.

Notranje obsevanje je običajno izvedeno v kombinaciji z zunanjim obsevanjem. Tedaj notranje obsevanje bodisi sledi zunanjemu obsevanju, ali pa je izvedeno pred zunanjim obsevanjem. V takem kombiniranem načinu obsevanja je notranje obsevanje izpeljano v enem delu in tudi zunanje obsevanje je krajše kot pri zgolj zunanjem obsevanju.

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



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 danka). 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.

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 do 28 Gy v 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 je učinkovitejše kot izključno zunanje obsevanje.**

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 odvajanja 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.

Težave, ki nastanejo neposredno po notranjem obsevanju, se večinoma umirijo v 2-3 tednih po obsevanju.
Redko lahko urin popolnoma zastane. Tedaj se za približno 1-2 tedna vstavi stalni urinski kateter.

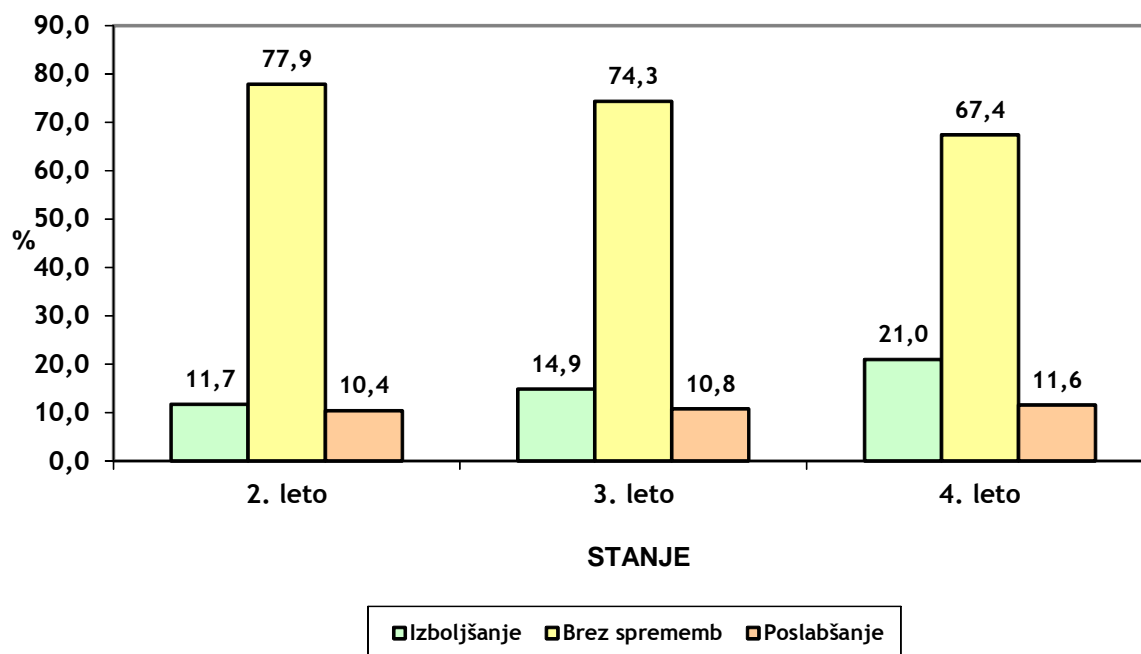
POSLEDICE OBSEVANJA PROSTATE

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 in dozo, s katero so bili hkrati z obsevanjem prostate obsevani organi v okolici prostate - sečnik, danka, ter krožni mišiči - 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.



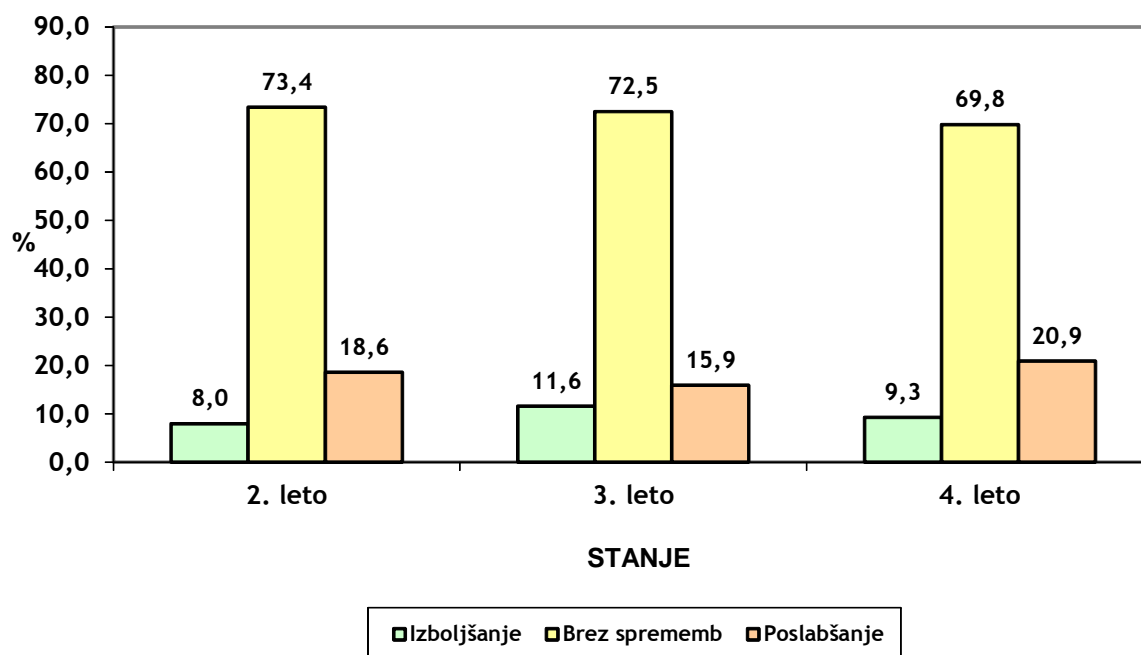
Slika 12. Ocena težav z odvajanjem urina v drugem, tretjem in četrtem letu po obsevanju glede na stanje pred obsevanjem. Ne glede na odmik od obsevanja je le približno desetina bolnikov ocenila, da so se težave z odvajanjem urina po obsevanju povečale. Ti rezultati potrjujejo da so težave z odvajanjem 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).



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.

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.

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 bodisi laparoskopsko bodisi z 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 možnost 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.

POMEMBNO JE VEDETI DA:

Kombinacija notranjega obsevanja tudi v obliki, ki jo izvajamo na OIL s t.i. HDR tehniko in zunanjega obsevanja, je najbolj učinkovit način zdravljenja bolnikov s srednje rizičnim ali visoko rizičnim karcinomom prostate z najmanjšo možnostjo, da po zdravljenju pride do ponovitve bolezni.

Tveganje za ponovitev bolezni v prvih petih letih po zdravljenju s kombiniranim obsevanjem je bilo pri naših bolnikih z srednje rizičnim rakom 5% in pri bolnikih z visoko rizičnim rakom prostate 16%. Po kirurškem zdravljenju z odstranitvijo prostate (ne glede na to ali je izvedena klasično, laparoskopsko ali robotsko tehniko) je tveganje za ponovitev najmanj 20% pri bolnikih s srednje rizično boleznijo in najmanj 40% pri bolnikih z visoko rizično boleznijo (dodatno branje v članku št 2).

Zdravljenje je ne samo učinkovito, temveč tudi varno. Tudi zaradi stalnega izboljševanja tehnike obsevanja je tveganje za resne dolgotrajne zaplete majhno. **V celem so težave po kombiniranem obsevanju v primerjavi s kirurškim zdravljenjem z odstranitvijo prostate in to ne glede na način operacije, predvsem zaradi manjšega tveganja za uhajanje urina, redkejšje.**

(dodatno branje v člankih št. 3 in 4)

Predvsem zaradi trajnih posledic zdravljenja je pomembno, da je že prvo zdravljenje uspešno. Naknadna zdravljenja vedno povečajo tveganje za zaplete oz. dolgotrajne težave. Bolnike, pri katerih se bolezen ponovi po kirurškem zdravljenju, lahko v sicer v približno 50% rešimo z naknadnim obsevanjem, vendar na račun podvojitve tveganje za trajne težave - tiste, ki nastanejo zaradi operacije in tiste, ki nastanejo kot posledica obsevanja.

Z obsevanjem se poveča tveganje za nastanek raka črevesa. Glede na približno 20-letni časovni zamik od obsevanja do trenutka, ko se tveganje za diagnozo karcinoma danke dejansko zviša, se je pri bolnikih, mlajših od 60 let, bolje odločiti za kirurško odstranitev prostate, vendar le pri bolnikih, pri katerih je le majhno tveganje, da bo odstranitev prostate neuspešna in da ne bo po operaciji nujno še dodatno obsevanje. 33

SLABOSTI ZUNANJEGA IN NOTRANJEGA OBSEVANJA:

Slabost kombiniranega obsevanja je s stališča bolnika zapletenost in dolgotrajnost postopka, s strani plačnika pa tudi višja cena zdravljenja.

Slaba stran je tudi dejstvo, **da kombinirano obsevanje ne more biti izvedeno pri vseh bolnikih, ki bi tako zdravljenje sicer potrebovali.** Omejitev lahko predstavljajo velikost prostate preko 50 ml, tesen stik prostate z danko ter kovinski tujki v telesu, ki onemogočajo izvedbo magnetno resonančnega slikanja, prav tako pa tudi spremljajoče bolezni, zaradi katerih ni možna izvedba anestezije.

Tveganju za trajne težave z odvajanjem blata in urina so posebej izpostavljeni bolniki s sladkorno boleznijo in bolniki z boleznimi srca in ožilja, ki prejemajo zdravila proti strjevanju krvi. Zato je pri teh bolnikih, tudi če gre za srednje ali visoko rizičen rak prostate, ne glede na večjo možnost ponovitve bolezni, primernejše kirurško zdravljenje.

Pri odločanju za kombinirano zdravljenje je potrebno upoštevati tudi, **da se težave z uriniranjem, ki so prisotne ob diagnozi karcinoma, po obsevanju le redko zmanjšajo.**

DODATNO BRANJE

1. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203.
2. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012;suppl 1:22.
3. Smith DP, King MT, Egger S. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4817.
4. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250.
5. Zobec Logar HB, Šegedin B, Kragelj B. Obsevanje pri raku prostate-navodila za bolnike. Onkološki inštitut 2013.