

Konformalna radioterapija raka prostate

Josip Grah, dr. med., Mladen Solarić, dr. med., Hrvoje Šobat, dr. med., Tonko Herceg, dr. med.,
Sead Džubur, dipl. ing., prof. dr. sc. Mirko Šamija
Služba za radioterapijsku onkologiju, Klinika za tumore, Zagreb

Konformalna radioterapija postala je široko prihvaćena metoda zračenja bolesnika. Predstavlja radikalnu promjenu u svakodnevnom radu radioterapeuta. U liječenju raka prostate konformalna radioterapija dopušta ozračivanje ciljnog volumena od interesa (prostata, sjemeni mjehurići) višim dozama uz istodobnu značajniju poštedu okolnih zdravih tkiva (rektum, mokraćni mjehur) nego što je to moguće konvencionalnom tehnikom. Konformalna radioterapija predstavlja volumetrijsku vizualnu simulaciju na osnovi CT snimaka sa svrhom definiranja tumora i rizičnih organa u svakog bolesnika. Rezultati brojnih studija ukazuju na značajno smanjenje pojavnosti akutnih nuspojava kada se primjenjuje konformalna radioterapija u bolesnika s rakom prostate. Primjenom visokih doza zračenja postižu se odlični rezultati liječenja u ranim stadijima raka prostate i unapređuju rezultati liječenja u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti

Tehnike zračenja raka prostate dramatično su se promijenile zadnjih desetak godina. Umjesto dosadašnjih dvodimenzionalnih rendgenskih metoda za lociranje prostate, danas je CT zdjelice prijeko potreban za precizno određivanje anatomske položaja prostate, sjemenih mjehurića, mokraćnog mjehura, rektuma i bulbusa penisa. Ti su podaci ključni jer se veličina i oblik prostate, kao i njeni anatomske odnosi spram rektuma i mokraćnog mjehura u velikoj mjeri individualno razlikuju. Primjena CT-a u planiranju radioterapije omogućuje dizajniranje "3-D" plana zračenja za svakog pojedinog bolesnika.

Razvojem posebnih računalnih programa za konformalnu radioterapiju (engl. *Planning System*) anatomske strukture zdjelice mogu se prikazati (rekonstruirati) trodimenzionalno na osnovi CT snimaka, što omogućuje bolju konformalnost između snopa zračenja i geometrijskog oblika tumora uz minimalno ozračivanje okolnih zdravih tkiva. Poznavajući individualne anatomske osobine svakog bolesnika, radioterapeut u suradnji s medicinskim fizičarom ovom tehnikom imaće uvid kolikom će dozom biti ozračena prostata, ali i rizični radiosenzibilni organi: kukovi, mokraćni mjehur, rektum i bulbus penisa.

Konformalna radioterapija zahtijeva sofisticirane strategije imobilizacije bolesnika i pozicioniranja bolesnika s mogućnošću točne svakodnevne reprodukcije položaja bolesnika.

Konformalnom radioterapijom bolesnik može sigurno primiti doze zračenja koje su više od uobičajenih doza primjenjivih konvencionalnom tehnikom. Umjesto s dosadašnjih 70-72 Gy, moguće je bolesnika zračiti i do 78 Gy.

Kako bi se konformalna radioterapija mogla provoditi, nužno je da specijalizirana ustanova za radioterapiju posjeduje linearni akcelerator s tzv. *Multi Leaf Collimator*. To je kolimator s mogućnošću oblikovanja fotonskog snopa prema konturama tumora, zahvaljujući posebnim lamelama koje se pomiču prema zadanim gabaritima izodoznog plana zračenja. Na taj način polje fotonskog snopa više nije u obliku pravokutnika, nego poprima točne konture novotvorine sa sigurnosnom zonom. Zadanim položajem lamela postiže se konformalnost fotonskog snopa s oblikom tumora (prostate) (SLIKA 1).

Primjenom visokih doza zračenja ne postižu se samo odlični rezultati liječenja u ranim stadijima raka prostate, nego i znatno unapređenje rezultata liječenja u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti, od kojih su mnogi inoperabilni.

Kako je doza zračenja u području rektuma i mokraćnog mjehura svedena na najmanju moguću mjeru, nuspojave se viđaju znatno rjeđe nego kod konvencionalne radioterapije. Bolesnici mogu osjetiti blagu nelagodu pri mokrenju te nešto učestalije mokrenje i pražnjenje stolice.

Nadalje, važno je napomenuti da se konformalnom radioterapijom ograničava doza zračenja na područja odgovorna za erektilnu disfunkciju. Smatra se da 60-70% bolesnika održi erektilnu funkciju nakon konformalne radioterapije. U ostalih se bolesnika u 65-75% uz primjenu sildenafilu vraća potpuna erektilna funkcija.

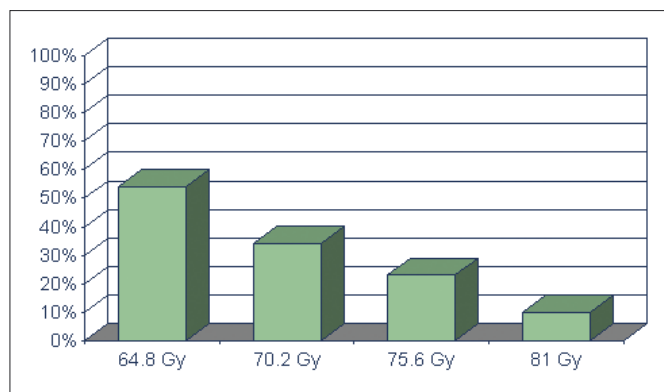
Planiranje konformalne radioterapije

Standardni termini za definiranje ciljnih volumena tijekom izrade plana u konformalnoj radioterapiji su *Gross tumor volume* (GTV), *Clinical target volume* (CTV) i *Planning target volume* (PTV). GTV u ovom slučaju predstavlja prostata (prema granicama određenim na CT snimkama). Klinički ciljni volumen (CTV) uključuje granice oko GTV, a predstavlja područje rizika za mikroskopsku bolest. Planirani ciljni volumen (PTV) uključuje šire granice od CTV zbog polusjene snopa zračenja, pomicanja bolesnika, pogrešaka namještanja i pomicanja organa. PTV obično okružuje prostatu zonom oko 1 cm.

Prilikom planiranja konformalne radioterapije svi su bolesnici najprije dijaskopirani na simulatoru, a pritom se koriste razna sredstva za imobilizaciju bolesnika.¹ U Klinici za tumore primjenjuju se termoplastične školjke koje poprime vanjske konture bolesnika u predjelu proksimalnih dijelova donjih ekstremiteta, zdjelice i donjeg abdomena. Na taj se način izbjegavaju veća dnevna odstupanja (>0,5 mm) prilikom namještanja bolesnika. Dobrom imobilizacijom bolesnika smanjuje se mogućnost pogreške namještanja, čime se reducira vjerojatnost poddoziranja tumora. Nadalje, moguće je primijeniti užu granice polja zračenja, čime se smanjuje i ozračivanje okolnih zdravih tkiva.

U bolesnika je potom potrebno učiniti CT zdjelice u položaju u kojem će se bolesnik zračiti (na ravnoj dasci, imobilizacija). Rade se slojevi svakih 5 mm kroz zdjelicu (prostatu).

Grafikon 1. Pozitivni nalazi biopsije prostate nakon najmanje 2,5 g. poslije radioterapije u 252 bolesnika



Retrogradna urografija provodi se prilikom CT snimanja radi identifikacije donje granice prostate. Donja granica se nalazi 0,5 do 1 cm ispod područja gdje se tok kontrasta sužava u točku na uretrogramu (apeks uretre). Nakon prostatektomije s pozitivnim apikalnim kirurškim rubom donja se granica postavlja 1-1,5 cm ispod apeksa uretre.

Podaci CT snimanja prenose se u 3D računalni sustav za planiranje, koji omogućava određivanje ciljnog volumena označavanjem granica prostate i sjemenih mjehurića na CT snimkama, što predstavlja GTV. Potrebno je označiti i rizične organe (rektum, kukovi, mokraćni mjehur) (SLIKA 2).

Nakon cjelokupnog označavanja kontura svih struktura računalni sustav za planiranje simulira trodimenzionalnu sliku zdjelčnih organa (SLIKA 3).

Sljedeći je korak izrada izodoznog plana. Medicinski fizičar uzima u obzir označeni GTV i rizične organe te izrađuje nekoliko planova u kojima se uspoređuje doza zračenja u planiranom ciljnom volumenu (PTV) te u rizičnim organima (SLIKA 4).

Uvid u dozu zračenja koju primi određeni volumen rizičnog organa dobiva se izradom posebnih histograma, tzv. Dose-Volume Histogram (SLIKA 5).

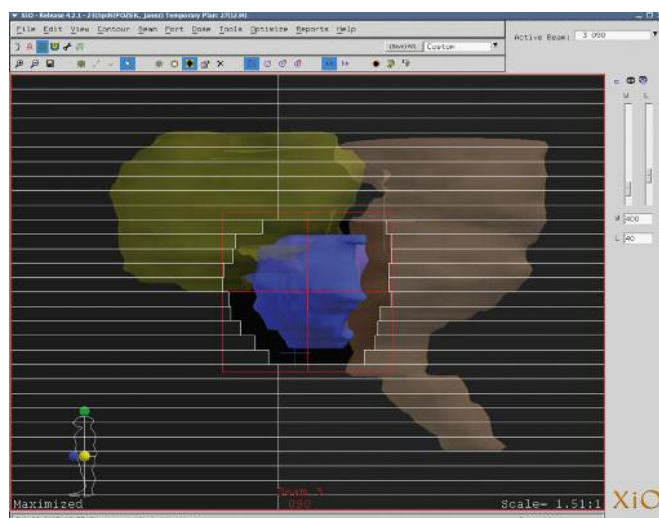
Pomna analiza dozno-volumnog histograma izuzetno je važna jer pojavnost nuspojava od rektuma i mokraćnog mjehura ovise o volumenu tih tkiva koja će biti ozračena kao i o dozi zračenja koju će taj volumen primiti.

Prihvaćeni plan zračenja konformalnom radioterapijom unosi se u računalni sustav linearnog akceleratora s *Multi Leaf Collimatorom*, i bolesnika se može početi liječiti. Tijekom zračenja u više navrata potrebno je provjeriti izgled polja zračenja radi mogućih odstupanja uslijed pogrešaka u namještanju ili zbog promjena kod bolesnika.

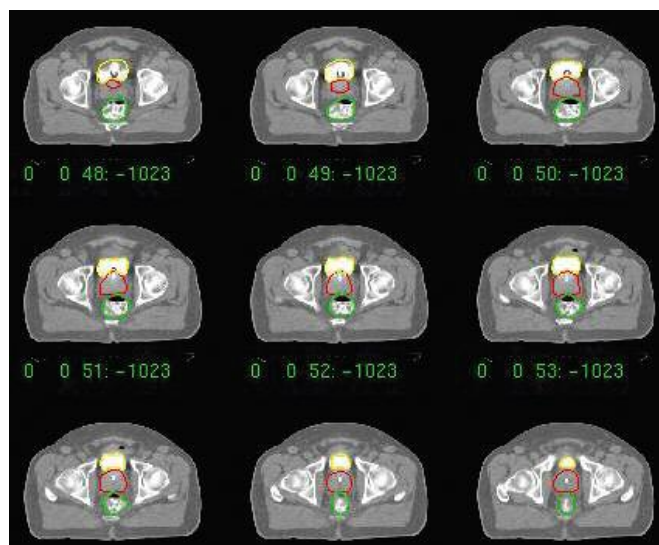
Rezultati i toksičnost liječenja raka prostate konformalnom 3-D radioterapijom

Konformalno planiranje radioterapije predstavlja volumetrijsku vizualnu simulaciju na osnovi CT snimaka. Provedeno je nekoliko prospektivnih randomiziranih studija usporedbe konvencionalne i konformalne radioterapije raka prostate.²⁻⁵ Značajna je sistematska metaanaliza Morrisa i sur.⁶ u kojoj je obrađen velik broj studija učinkovitosti i toksičnosti konformalne radioterapije raka prostate. Kao rezultat te metaanalize nametnulo se sedam kliničkih pitanja.

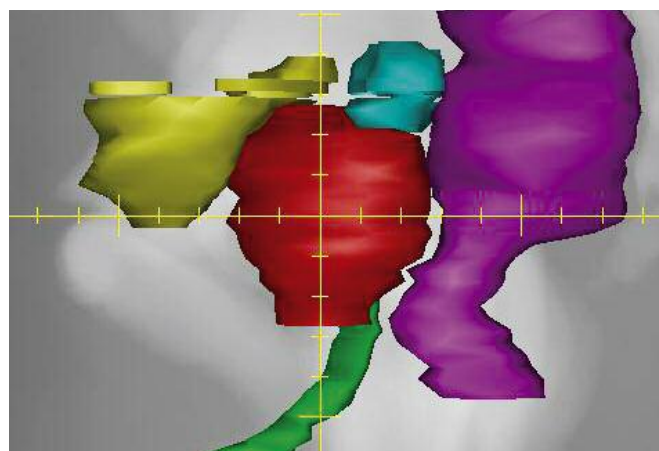
Prvo je pitanje postiže li se konformalnom radioterapijom smanjenje pojavnosti akutne toksičnosti, posebice od gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta. Na temelju izvještaja Morrisa i sur. 3-D konformalna radioterapija raka prostate znatno smanjuje pojavnost akutnih nuspojava. Nadalje, uz primjenu znatno viših doza zračenja s 3-D konformalnom radioterapijom zapaža se slična pojavnost akutnih nuspojava u usporedbi s kod konvencionalnom radioterapijom uz manje doze zračenja. Koper i sur. navode statistički značajno manje



Slika 1. Izgled lateralnog polja zračenja u konformalnoj radioterapiji

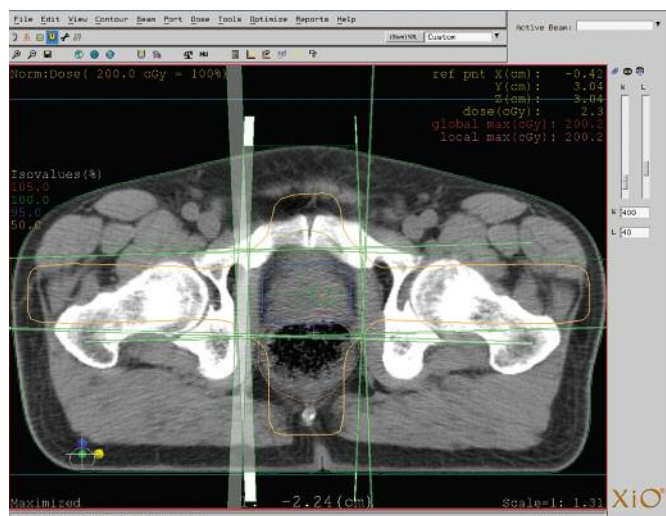


Slika 2. Označavanje kontura prostate, rektuma i mokraćnog mjehura na CT snimkama

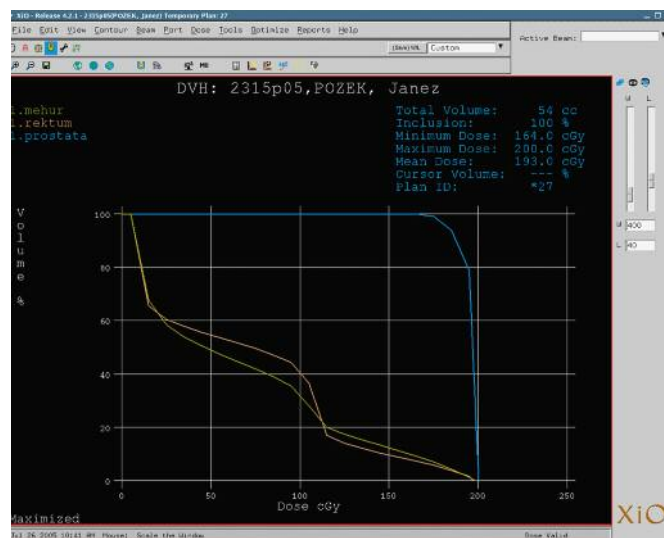


Slika 3. Virtualna rekonstrukcija prostate, rektuma i mokraćnog mjehura pomoću 3-D sustava za planiranje

akutnih gastrointestinalnih nuspojava primjenom konformalne radioterapije u usporedbi s konvencionalnom tehnikom.⁷ Nije zabilježeno statistički značajnih razlika akutne genitourinarne toksičnosti između dviju tehnika zračenja.



Slika 4. Izodorna distribucija plana zračenja s konformalno oblikovanim fotonskim snopovima



Slika 5. Dozo-volumni histogrami plana zračenja s četiri konformalno oblikovana fotonska snopa

Uspoređivane su i kasne nuspojave zračenja (genitourinarni i gastrointestinalni trakt, spolna funkcija). Podaci iz analiziranih studija pokazuju manju pojavnost kasnih nuspojava, posebice u gastrointestinalnom traktu zbog činjenice da je doza na rektum reducirana uz istodobnu redukciju volumena sluznice rektuma koja je ozračena. Zamijećena je znatno manja pojavnost radijacijskog proktitisa i krvarenja u odnosu na konvencionalnu radioterapiju. Prema Koperu i sur., na pojavnost kasnih uroloških nuspojava utječe izraženost uroloških simptoma prije početka terapije.⁷ Iako je u toj studiji zamijećena statistički manja pojavnost kasnih rektalnih nuspojava unutar jedne godine nakon konformalne radioterapije, ta razlika nestaje nakon dvije godine praćenja. U toj studiji nisu identificirani jasno bolji rezultati očuvanja spolne funkcije u odnosu na konvencionalnu radioterapiju.

Jedno od najvažnijih pitanja je unapređuje li se konformalnom radioterapijom preživljenje bez znakova bolesti prema kliničkim ili biokemijskim (PSA) parametrima. Podaci randomiziranih studija ukazuju na činjenicu da rezultati preživljenja bez znakova bolesti (klinički ili PSA) nisu statistički značajno različiti ako su primijenjene doze zračenja slične onima u konvencionalnoj radioterapiji. Kada je konformalna radioterapija primijenjena s eskalacijom doze zračenja (do 78 Gy), vidljivi su značajno bolji rezultati, ali još uvijek je vrijeme praćenja u većini studija prekratko. Potreban je dulji *follow-up* da se potvrdi produženje preživljenja bez znakova bolesti s eskalacijom doze i konformalnom radioterapijom manifestira kao produženje ukupnog preživljenja bolesnika.

Autori su pokušali identificirati podskupinu bolesnika koji bi imali bolje rezultate liječenja konformalnom radioterapijom raka prostate s obzirom na pokazatelje rizika za recidiv bolesti. Bolesnici s niskim rizikom za relaps bolesti su oni koji inicijalno imaju Gleason score manji od 6, vrijednost PSA ispod 10 i tumor stadija T1c-T2a. Bolesnici koji pripadaju u intermedijarnu skupinu imaju Gleason score 7, ili PSA 10-20, ili stadij T2b. Visokorizični bolesnici imaju Gleason score 8-10, ili PSA viši od 20, ili stadij T2c-T3. Bolesnici s intermedijarnim rizikom pokazuju najveće unapređenje rezultata liječenja konformalnom radioterapijom i eskalacijom doze. Symon i sur. pokazali su važnost eskalacije doze tako da svako povećanje doze zračenja za 1 Gy u toj skupini bolesnika smanjuje vjerojatnost nastanka recidiva za 8%.⁸ Hanks i sur. bilježe smanjenje recidiva od 4% po 1 Gy doze zračenja više u bolesnika s visokim rizikom za recidiv.⁹ Nije zabilježeno smanjenje rizika u niskorizičnoj skupini bolesnika. Važnost eskalacije doze pokazali su i Zelefsky i sur. (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).¹⁰ Pozitivan nalaz biopsije prostate nakon trogodišnjeg praćenja bio je 9% i 24% za

doze zračenja od 81 Gy i 75,6 Gy. Kod doze zračenja od 64,8 Gy pozitivan nalaz biopsije viđen je u 52% bolesnika (GRAFIKON 1).

Čini se da eskalacija doze zračenja uz konformalnu radioterapiju u kombinaciji s neoadjuvantnim hormonskim liječenjem može u visokorizičnoj skupini bolesnika unaprijediti rezultate liječenja.⁶

Zaključak

Glavna prednost konformalne radioterapije raka prostate je mogućnost sigurnog povećanja doze zračenja na ciljani organ uz istodobnu poštedu okružujućih zdravih tkiva (rektum i mokraćni mjehur), što rezultira unapređenjem kliničkog i biokemijskog ishoda liječenja u usporedbi s konvencionalnom radioterapijom. Ova se metoda zračenja danas standardno primjenjuje u liječenju bolesnika s klinički ograničenim rakom prostate. Doza zračenja 70-75 Gy u 41-45 frakcija na prostatu (+/- sjemeni mjehurići jedan dio terapije) dovoljne su kod bolesnika s niskim rizikom od recidiva bolesti. U bolesnika s intermedijarnim ili visokim rizikom doza 75-80 Gy unapređuje preživljenje bez znakova bolesti. **M**

LITERATURA

- Malone S et al. A prospective comparison of three system of patient immobilisation for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:657.
- Tait DM et al. Conformal radiotherapy of the pelvis: Assessment of acute toxicity. *Radiation Oncol* 1993; 29:117-26.
- Deamaley et al. Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: A randomized trial. *Lancet* 1999; 353:267-72.
- Koper PCM et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:727-34.
- Storey MR et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:635-42.
- Morris DE et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:3-19.
- Koper PCM et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiation Oncol* 2004; 73:1-9.
- Symon Z et al. Dose escalation for localized prostate cancer: Substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:384-90.
- Hanks GE et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:427-35.
- Zelevsky MJ et al. High Dose Radiation Delivered by Intensity Modulated Conformal Radiotherapy Improves The Outcome of Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2001; 166:876-81.