

Liječenje lokalno ili područno ograničenog raka prostate

8.1. Uvod

Mirko Šamija

Morfološka su istraživanja pokazala da se gotovo svi karcinomi prostate razvijaju u perifernom, dok benigna hiperplazija prostate nastaje u središnjem, periuretralnom dijelu žlijezde (1). Jedan ili više tumorskih čvorova mogu zahvatiti različiti broj prostatičnih režnjeva. Pojedini autori izvješćuju o multiplim žarištima bolesti u tkivu prostate i do u 75% slučajeva (2). Andriol i sur. iznose da se u više od 80% bolesnika s kliničkim stadijem IA (T1a) nalazi zahvaćenost obaju lobusa prostate (3).

Kako tumor raste, može se proširiti u i kroz kapsulu žlijezde zahvaćajući sjemene mjehuriće i periprostatično tkivo, a poslije i vrat mokraćnoga mjehura ili rektum. Tumor može zahvatiti perineuralne prostore, limfne prostore, krvne žile, stvarajući limfatične ili hematogene metastaze. Incidencija mikroskopskog tumorskog širenja kroz kapsulu žlijezde (u trenutku radikalne prostatektomije) u bolesnika stadija T1c ili T2 ide od 15 do gotovo 60% (4, 5).

Oesterling i sur. su u analizi bolesnika stadija T1c, liječenih radikalnom prostatektomijom, u 53% bolesnika našli bolest ograničenu na prostatu, 35% ih je imalo ekstrakapsularno širenje bolesti, dok je 9% bolesnika imalo širenje tumora u sjemene mjehuriće (6).

Stone i sur. izvješćuju da nijedan od 13 bolesnika s vrijednošću prostatičnoga specifičnog antigena (PSA) manjom od 4 ng/mL nije imao pozitivne sjemene mjehuriće na biopsiji, dok je 11% bolesnika s PSA između 4 i 20 ng/mL i 27% s vrijednošću PSA većom od 20 ng/mL imalo pozitivan bioptički nalaz. Incidencija zahvaćenosti sjemenih mjehurića u korelaciji je s razinom PSA, Gleasonovim zbrojem (GS) i kliničkim stadijem. Tako s povećanjem vrijednosti ovih triju čimbenika raste i postotak zahvaćenosti sjemenih mjehurića (7, 8).

Roach je preporučio formulu temeljenu na analizi radikalno prostatektomiranih bolesnika kako bi se procijenila vjerojatnost zahvaćenosti sjemenih mjehurića (9):

$$SV+ = PSA + (GS - 6) \times 10.$$

Veličina tumora i stupanj diferencijacije utječu na tendenciju metastaziranja raka prostate u regionalne limfne čvorove. Porastom broja bolesnika koji se dijagnosticiraju u ranijemu stadiju bolesti kao rezultat PSA probira smanjena je i incidencija metastaziranja u regionalne limfne čvorove. Ohori i sur. u analizi 478 bolesnika liječenih radikalnom prostatektomijom izvješćuju da nije bilo zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova u bolesnika stadija T1a,b, što nije bio slučaj u 2% bolesnika stadija T1c, u 5% stadija T2a i 7% stadija T2b,c. Incidencija zahvaćenosti sjemenih mjehurića iznosila je 6%, 11%, 5% i 17% (10). Stock smatra da postoji korelacija između zahvaćenosti sjemenih mjehurića, zdjelčnih limfnih čvorova i vrijednosti PSA, GS i stadija bolesti (7). Posebno je značajna korelacija GS sa zahvaćenošću zdjelčnih limfnih čvorova. Tako Stock izvješćuje o 99 bolesnika s laparoskopskom disekcijom limfnih čvorova. Ni jedan pacijent s GS-om manjim od 4 i vrijednosti PSA višom od 20 nije imao zahvaćene zdjelčne limfne čvorove, a pozitivni su bili u 8% bolesnika u kojih je GS bio 5-6, a PSA 4-10 ng/mL. Međutim, porastom PSA više od 20 ng/mL značajno je porasla (i do 24%) zahvaćenost zdjelčnih limfnih čvorova (7).

Bluestein, Harris, Narayan, Partin i Spevack sa suradnicima nude slične modele temeljene na patološkim podacima koji mogu predvidjeti rizik od zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova te time odrediti je li pacijent kandidat za zdjelčnu »staging« limfadenektomiju ili iradijaciju zdjelčnih limfnih čvorova. Roach predlaže formulu temeljenu na patohistološkim nalazima uzoraka prostate kako bi se procijenila incidencija metastaza u zdjelčnim limfnim čvorovima (9):

$$N+ = 2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10.$$

Periprostatični i opturatorni limfni čvorovi zahvaćeni su prvi, a potom vanjski ilijačni, hipogastrični, zajednički ilijačni i periaortalni. Otprilike 7% pacijenata ima zahvaćene presakralne, promontorijalne i srednje hemoroidalne limfne čvorove bez dokaza metastaza u vanjskim ilijačnim ili hipogastričnim limfnim čvorovima (11). Međutim, zahvaćenost jednoga limfnoga čvora ne znači i nepovoljnu prognozu. No, pacijenti s jednim mikroskopski pozitivnim limfnim čvorem imaju desetogodišnji rizik od razvoja udaljenih presadnica od 80% i desetogodišnju vjerojatnost preživljenja od 60% (12). Općenito, oboljeli s jednim pozitivnim limfnim čvorem imaju stopu petogodišnjeg preživljenja od 60 do 80%, dok oni s višestruko zahvaćenim limfnim čvorovima imaju petogodišnju stopu preživljenja od 20 do 54% (13). Metastaze u periaortalnim limfnim čvorovima nalaze se u 5-25% bolesnika, ovisno o stadiju i stupnju diferencijacije, i općenito, povezane su s visokom incidencijom udaljenih presadnica.

Prognoza je u uskoj vezi s metastazama u zdjelčnim limfnim čvorovima. Pacijenti sa zahvaćenim zdjelčnim limfnim čvorovima imaju značajno veću vjerojatnost (više od 85% na 10 godina) razvoja udaljenih metastaza nego bolesnici s negativnim limfnim čvorovima (manje od 20%) (12).

Pri kirurškom liječenju potrebno je jasno stajalište glede potrebe i opsega disekcije zdjelčnih limfnih čvorova.

Odluka o izvođenju disekcije treba se temeljiti na vjerojatnosti zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova (14, 15). Preporuka je da se disekcija limfnih

čvorova ne primjenjuje u bolesnika s rakom prostate u kojih je vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova manja od 7%, premda postoje bolesnici koji i pri takvoj vjerojatnosti mogu imati pozitivne limfne čvorove. Vjerojatnost zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova različita je između tzv. Partinovih tablica i nomograma Memorial Sloan Kettering Cancer Centra (16, 17). Disekcija zdjelčnih limfnih čvorova može biti proširena i ograničena. Proširena disekcija zdjelčnih limfnih čvorova uključuje uklanjanje limfnih čvorova uz vanjsku ilijačnu venu anteriorno, uz zdjelčnu stijenku lateralno, stijenku mokraćnoga mjehura medijalno, dno zdjelice posteriorno, distalni Cooperov ligament i proksimalno uz unutarnju ilijačnu arteriju (14). Ograničena disekcija zdjelčnih limfnih čvorova isključuje uklanjanje limfnih čvorova posteriorno u odnosu na opturatorni živac. Zdjelčna se limfadenektomija s velikom sigurnošću može učiniti laparoskopski ili otvorenom operacijom uz sličnu stopu komplikacija kod oba pristupa kao i sličnom stopom komplikacija bez obzira na to je li riječ o proširenoj ili ograničenoj limfadenektomiji (18). Proširena zdjelčna limfadenektomija rezultira dvaput većom stopom otkrivanja metastaza od ograničene limfadenektomije te potpunijim kliničkim *stagingom*, a katkad i izlječenjem bolesnika s mikrometastazama (14, 18-20). Proširenu limfadenektomiju treba razmotriti u svih bolesnika s visokim rizikom od metastaza u zdjelčnim limfnim čvorovima, osim u slučaju kada se planira vanjska iradijacija. Naime, disekcija limfnih čvorova anteriorno i lateralno u odnosu na vanjske ilijačne krvne žile povezana je s povećanim rizikom od limfedema, pa se, u pravilu, ne preporučuje (20).

S obzirom na sve navedeno, prognostički pokazatelji za bolesnike s rakom prostate, a koji se liječe radikalnom radioterapijom, mogu se podijeliti na one povezane s osobinama bolesti (intrinzični čimbenici) i na one koji se odnose na osobitosti bolesnika, kao što su dob i rasa (ekstrinzični pokazatelji). Klinički stadij, status zdjelčnih limfnih čvorova i Gleasonov zbroj neovisni su prognostički pokazatelji za ukupno preživljenje i preživljenje specifično za bolest (21).

8.1.1. Liječenje raka prostate

Postoje brojna pitanja vezana uz liječenje bolesnika s rakom prostate u gotovo svim stadijima bolesti. Priroda je bolesti različita u različitim bolesnika i ovisi o brojnim prognostičkim čimbenicima. Različiti oblici liječenja utječu na kvalitetu života i seksualnu funkciju u različitom stupnju. Više puta je dokazano da su radikalna prostatektomija i radikalna radioterapija jasno učinkoviti oblici liječenja za tumore ograničene na prostatu u adekvatno odabranih pacijenata. Bolesnici moraju biti informirani o nuspojavama pojedinih oblika terapije, a zadaća je liječnika adekvatno selekcionirati pacijente za pojedini oblik liječenja. Vrlo je važno bolesniku predočiti sve podatke vezane uz prirodu bolesti, prognostičke čimbenike, potencijalnu terapijsku korist, te rane i kasne nuspojave liječenja. Očekivano preživljenje i kvaliteta života nešto je o čemu je potrebno otvoreno razgovarati s bolesnikom i/ili bračnim partnerom.

Tijekom 90-ih godina prošloga stoljeća povećava se broj radikalno operiranih bolesnika starijih od 50 godina s lokoregionalnim rakom prostate. No postoji isti porast u postotcima bolesnika koji su primili radikalnu radioterapi-

ju. U SAD-u je početkom 90-ih godina prošloga stoljeća radikalnom radioterapijom liječeno oko 30% bolesnika s rakom prostate. U to vrijeme zabilježen je 20%-tni porast broja bolesnika liječenih radikalnom radioterapijom, s posebnim naglaskom na činjenicu da u to vrijeme osobito raste učestalost primjene radikalne radioterapije u bolesnika starijih od 70 godina (22).

U današnjem ozračju u zapadnim zemljama gotovo je nemoguće odgoditi definitivnu terapiju u većine bolesnika s lokaliziranim rakom prostate, osim u izabranih starijih bolesnika i u onih s značajnim komorbiditetom i dobro diferenciranim tumorima stadija T1a-c. T1a tumori prostate slučajno dijagnosticirani ili dijagnosticirani pri TURP-u, prema mnogim urolozima, ne zahtijevaju liječenje jer je potrebno mnogo godina prirodne evolucije prije no što bolest postane klinički problem (23). Byar i sur. izvješćuju da samo 6,8% od 148 bolesnika sa stadijem T1 fokalnog karcinoma, liječenih konzervativno ili bez liječenja ima progresiju bolesti. Stopa smrtnosti navedena u literaturi ne prelazi 2% u bolesnika sa stadijem T1 tumora prostate (24). Hanks i suradnici objavili su analizu na 313 oboljelih s T1N0 rakom prostate liječenih eksternom radioterapijom. Stopa petogodišnjeg preživljenja bila je usporediva s istom dobnom skupinom zdravih muškaraca (77% prema 81%), no stopa na 10 godina bila je niža od očekivanog preživljenja (51% prema 62%). Ukupno, nakon pet godina praćenja 72% pacijenata nije dobilo recidiv bolesti, a 88% nije dobilo recidiv u polju zračenja. Razvoj metastatske bolesti bio je u odnosu s diferencijacijom tumora te je stopa petogodišnjeg DFS (*disease free survival*) iznosila 87% za stupanj 1, 79% za stupanj 2 i 69% za stupanj 3 tumora (25).

Terapija izbora za bolesnika s resektabilnim rakom prostate (stadij T1 ili T2) jest radikalna prostatektomija, iako i radioterapija pokazuje istu učinkovitost u toj skupini bolesnika. Asbell i suradnici izvješćuju da je u bolesnika s kirurškim određenim stadijem T1 i T2 i danom radikalnom radioterapijom stopa preživljenja bila ista kao i u bolesnika liječenih radikalnom prostatektomijom (26). Hanks i suradnici su u analizi bolesnika sa stadijem T1b-2N0 liječenih primarnom radioterapijom pokazali preživljenje bez prisutnosti tumora od 96% na pet godina te 86% na deset godina. Lokoregionalna kontrola iznosila je 93% na pet i 84% na deset godina. Ovi su rezultati komparabilni s izvješćima o rezultatima liječenja radikalnom prostatektomijom (25).

Većina urologa i kliničkih onkologa slaže se da je vanjsko zračenje terapija izbora u bolesnika s T3 tumorom, premda je hormonska terapija alternativna metoda liječenja. Neoadjuvantna i adjuvantna hormonska terapija poboljšavaju lokalnu kontrolu i preživljenje bez bolesti (27).

Za postavljanje indikacije za radikalnu radioterapiju nužno je potpuno sagledati bolesnikovo opće stanje (dob, ECOG performance status, nalaz digitorektalnog pregleda, postojanje eventualnog komorbiditeta) te osobitosti same bolesti (nalaz biopsije, Gleasonov zbroj, vrijednost PSA).

Za određivanje ciljnog volumena i planiranje radioterapije nužno je učiniti CT ili MR zdjelice kako bi se otkrila eventualna infiltracija sjemenih mjehurića ili postojanje regionalnih metastaza (28). Postoje kontroverze glede potrebe scintigrafije kostiju u određene populacije bolesnika ako je PSA manji od 10 ng/mL. Određeni broj autora smatra da nema potrebe za navedenom pretragom ako je vrijednost alkalne fosfataze uredna, a vrijednost PSA do 50 ng/mL. Ipak, neki autori preporučuju učiniti tzv. bazičnu scintigrafiju kostiju

u svih bolesnika s rakom prostate (29, 30). Indikacije za scintigrafiju kostiju u bolesnika s rakom prostate, prema NCCN-u, jesu ove: T1-2 tumor i PSA viši od 20 ng/mL, Gleasonov zbroj 8 i više, T3-4 tumori i ako postoji koštana simptomatologija (31).

Ako je vrijednost PSA veća od 30 ng/mL, Gleasonov zbroj 8-10 ili je riječ o kliničkom T3 tumoru, preporuča se uraditi staging limfadenektomiju (32).

Radikalna radioterapija predstavlja alternativu radikalnoj prostatektomiji u bolesnika s ranim, lokaliziranim, rakom prostate (T1-2N0M0) te terapiju izbora u bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorom (T3N0M0). Većina autora smatra da bolesnike s dobro diferenciranim T1a rakom prostate nije potrebno liječiti. Budući da je vjerojatnost izlječenja bolesnika s T4 rakom prostate mala, indicirana je palijativna radioterapija s nešto većim dozama (33). Kako je već naglašeno, zahvaćenost jednoga limfnog čvora ne označuje inkurabilnost bolesnika te i u tih bolesnika treba provoditi radikalnu radioterapiju (7, 10, 12, 21, 25).

Literatura

1. McNeal JE. Origin and development of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1969; 23:24.
2. Jewet HJ: Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically localized, nonobstructive cancer: Experience at the Johns Hopkins Hospital 1909-1963. *J Urol* 1980; 124:492-494.
3. Andriole GL, Ponas SH, Catalona WJ: The implication of focal well differentiated prostate cancer (CaP) in men with elevated serum PSA and palpably normal prostates. *J Urol* 1992; 147:442A.
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-1290.
5. Villers AA, McNeal JE, Freiha FS, et al: Development of prostatic carcinoma: Morphometric and pathologic features of early stages, *Acta Oncol* 1991; 30:145-151.
6. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al: PSA-detected (clinical stage T1c or B1) prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1994; 20:293-302.
7. Stock RG, Stone NN, Ianuzzi C, et al: Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: Implications for patient selection in the radiotherapeutic management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:815-821.
8. D' Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:473-477.
9. Roach M: Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 150:1923-1924.
10. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al: Prognostic significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1818-1824.
11. Pistenma DA, Bagshaw MA, Freiha FS: Extended-field radiation therapy for prostatic adenocarcinoma: Status report of a limited prospective trial: In Johnson DE, Samuels ML, eds: *Cancer of the Genitourinary Tract*. New York, Raven Press, 1979; pp 229-247.
12. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al: Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:332-336.
13. Rukstalis DB, Lawton CA, Brendler CB: Management options for patients with lymph node metastases from prostate cancer. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al, eds: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Baltimore, Williams and Wilkins. 1996; pp 838-853.
14. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastases. *J Urol* 2002; 167:1681-1686.

15. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GM, et al: Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with serum PSA <10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006; 50:272-279.
16. <http://urology.iyu.edu/prostate/partintables.php>
17. Šamija M. Suvremeni postupci u sprečavanju, ranom otkrivanju i liječenju raka prostate. *Medicus* 2005, 14:243-250.
18. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997; 158:1891-1894.
19. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26:231-236.
20. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical lymphadenectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169:849-854.
21. Šamija M. Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor? *Medix* 2005; 60/61:58-60.
22. Harlan L, Brawley O, Pommerenke F, et al: Geographic, age, and racial variation in the treatment of local/regional carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1995; 13:93-100.
23. Stamey TA: Cancer of the prostate: An analysis of some important contributions and dilemmas. *Monogr Urol* 1982; pp 67-94.
24. Byar DP, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate: Results of a clinical trial of conservative treatment. *J Urol* 1972; 108:908-913.
25. Šamija M, Solarić M. Radikalna radioterapija. U: *Šamija M i sur. Rak prostate*. Medicinska naklada, Zagreb, 187, 2002.
26. Asbell SO, Martz KL, Pilepich MV, et al: Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG phase III study for A2 and B prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:945-951.
27. Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45:616-623.
28. Huncharek M, Muscat JK. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest* 1995; 13:31.
29. Vijayakumar V, Vijayakumar S, Quadri SF et al. Can prostate specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer? *Am J Clin Oncol* 1994; 17:432.
30. Soble JJ, Balser W. Alkaline phosphatase: An effective and cost controlling determinant in prostate cancer staging. *Proc Am Urol Assoc* 1995; 153:354A.
31. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
32. Peschel EP. External-Beam Radiation Therapy for Local Prostate Cancer. In Ernstoff MC, Heany JA, Peschel RE. *Prostate cancer*. Blackwell Science, Malden 1998; 117-136.
33. Perez CA. Prostate. In Perez CA, Brady Lw eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1583-1694.

8.2. Operativno liječenje karcinoma prostate

Nado Vodopija

8.2.1. Indikacije za kirurško liječenje karcinoma prostate

Rak prostate jedna je od najčešćih zloćudnih bolesti u muškaraca starijih od 50 godina. U Americi je na prvome mjestu među zloćudnim bolestima

i drugi najčešći uzrok smrti, a u Europi na drugome mjestu po učestalosti i odmah iza raka pluća. Obdukcijom mušakraca starijih od 50 godina koji nisu imali znakove te bolesti, nađen je rak prostate u 30% obduciranih (1). No, rak prostate u kliničkom se obliku pojavljuje u 16% bolesnika u toj dobnoj skupini (2).

Ta bolest također ima mnoge ozbiljne komplikacije zbog lokalnog rasta tumora, kao što su opstrukcija donjeg urotakta i opstrukcija uretera, komplikacije zbog udaljenih presadnica (metastaza) te komplikacije samog liječenja bolesti. Radikalna operacija prostate danas je u urološkoj struci jedna od najčešćih operacija.

Pristup liječenju te bolesti ovisan je o stadiju i o gradusu bolesti, dakle o opsegu i diferenciranosti tumora.

Za operativno se liječenje odlučujemo kada procjenjujemo da je tumor ograničen na prostatu i da nije riječ o slabo diferenciranom tumoru, te da ćemo bolesnika time potpuno izliječiti. Zadnjih nekoliko godina te su indikacije dosta proširene pa je prihvaćeno da su i lokalno napredovali tumori kirurška bolest. U vodiču Europskoga urološkog društva za 2008. (3) godinu su postavljene sljedeće indikacije za radikalnu prostatektomiju:

- na prostatu ograničeni tumor
- lokalno napredovali karcinom ako je PSA < 20 ng/mL, pT3a i bioptički Gleasonov zbroj < 8.

U tim je slučajevima potrebno napraviti proširenu limfadenektomiju.

Bolesnika je u takvom slučaju potrebno upozoriti na to da operativni zahvat vjerojatno ne će biti radikalnan te ga upoznati s mogućnostima poslijeoperativnog liječenja.

Istraživanja Chodaka (4) te Albertsena i sur. (5) pokazala su da bolesnici s dobro diferenciranim tumorom (Gleason 2 do 4) prežive 15 i više godina od otkrića bolesti, dok će oni sa slabo diferenciranim tumorom (Gleason 7 do 10), i unatoč konzervativnom liječenju, umrijeti. U većine bolesnika klinički utvrđen rak prostate razvija određenu simptomatiku pa naš cilj mora biti izliječenje bolesti. Zato kandidati za radikalnu prostatektomiju moraju biti bolesnici u kojih očekujemo da ćemo ih izliječiti, odnosno da će nakon operacije živjeti duže i kvalitetnije nego ako budu liječeni konzervativno.

8.2.1.1. Klinički prognostički čimbenici koji utječu na poslijeoperativni tijek bolesti

Na vrijeme bez znakova bolesti nakon operacije utječu sljedeći prognostički čimbenici:

- klinički stadij bolesti
- *Gleason score* bioptičkih uzoraka
- vrijednost serumskog PSA.

Klinički stadij bolesti bitan je prognostički čimbenik za poslijeoperativni rezultat. Bolesnici s T1c i T2a imaju signifikantno duže vrijeme bez progresije bolesti nakon operacije nego T2b i T2c, a T3 tumori imaju najlošiju prognozu (6).

Slabije diferencirani tumori imaju veći rizik od recidiva bolesti nakon operacije.

Serumska vrijednost PSA

Prijeoperativna vrijednost PSA izraziti je prognostički čimbenik za recidiv bolesti nakon operacije.

Patološki prognostički čimbenici

Najvažniji prognostički čimbenik za poslijeoperativni tijek jest stadij bolesti. Za poslijeoperativno je preživljenje ključno je li tumor ograničen na prostatu ili je probio kapsulu, odnosno infiltrirao sjemenske mjehuriće. Ako je tumor ograničen na prostatu, petogodišnje preživljenje nakon operacije bez znakova bolesti događa se u 90% oboljelih (7). Ako su pak tumorom infiltrirani sjemenski mjehurići ili su zahvaćeni limfni čvorovi, prognoza je loša. U bolesnika koji imaju mikroskopska ekstrakapsularna žarišta prognoza je mnogo bolja.

S obzirom na patohistološki nalaz cijelog preparata izvađene prostate, bolesnike možemo grupirati u tri skupine:

- bolesnici s indolentnim tumorom
- bolesnici s izlječivim tumorom
- bolesnici s napredovalim tumorom.

Na osnovi ovakve podjele operiranih bolesnika preporučujemo odgovarajuću poslijeoperativni oblik liječenja.

Bolesnike iz prve skupine pratimo i petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti ima svaki bolesnik. Mladim bolesnicima obično preporučujemo adjuvantnu terapiju. U drugoj skupini bolesnika petogodišnje je preživljenje 85% bez znakova bolesti, a u trećoj samo 28%.

Pozitivni kirurški rub

Pozitivni kirurški rub posljedica je napredovalog tumora, koji probija kapsulu prostate, ili nepravilne operativne tehnike. Naime, ako tumor probija kapsulu, vjerojatnost je recidiva 2–4 puta veća na godinu kontrole. Stapleton i Scardino (8) opisuju kiruršku tehniku kojom bi izbjegli pozitivan rub:

- široka resekcija oko apeksa prostate
- duboka discizija Denonvillireove fascije
- selektivna ili kompletna resekcija neurovaskularnoga snopa
- disekcija vrata mokraćnoga mjehura proksimalnije od baze prostate i prostatične uretre.

Gleasonov zbroj

Gleasonov zbroj preparata prostate također je važan prognostički čimbenik za poslijeoperativni rezultat radikalne prostatektomije. Često se događa da je konačni rezultat gradusa tumora preparata prostate veći od onog kod biopsije. Slabije diferencirani tumor (veći gradus), znači slabiju prognozu. Tako Stamy i sur. (9) zaključuju da je prognoza loša kod gradusa 4 i 5.

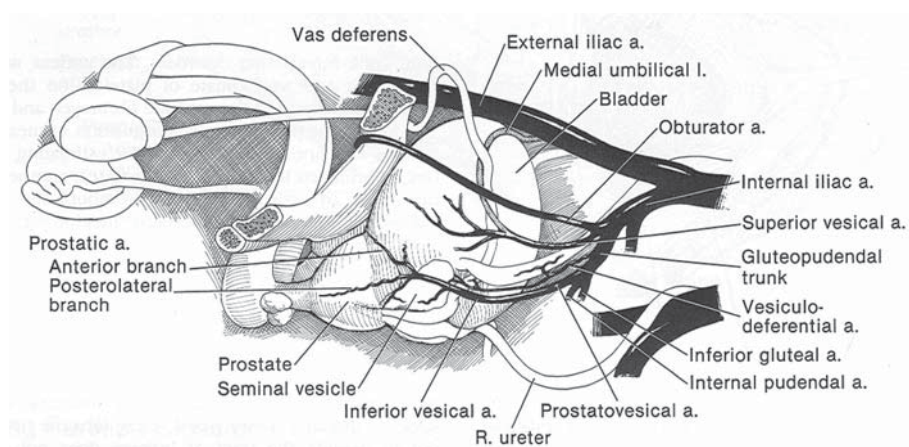
8.2.2. Operativne metode radikalne prostatektomije

8.2.2.1. Anatomska radikalna retropubična prostatektomija

Kirurška anatomija

Arterijska i venska cirkulacija

Arterijsku krv prostata dobiva iz donje vezikalne arterije koja daje male granke za vezikulu i za bazu prostate i mokraćnoga mjehura. Arterije se dijele u dvije skupine – za uretru i za kapsulu prostate. Prva skupina daje granke za vrat mokraćnoga mjehura i periuretralni dio prostate. Kapsularne grane opskrbljuju krvlju vanjski dio prostate. Kapsularne su arterije granica prema mikroskopskim vlaknima zdjeličnoga spleta koje inerviraju kavernoza tijela.



fali opis i prijevod slike

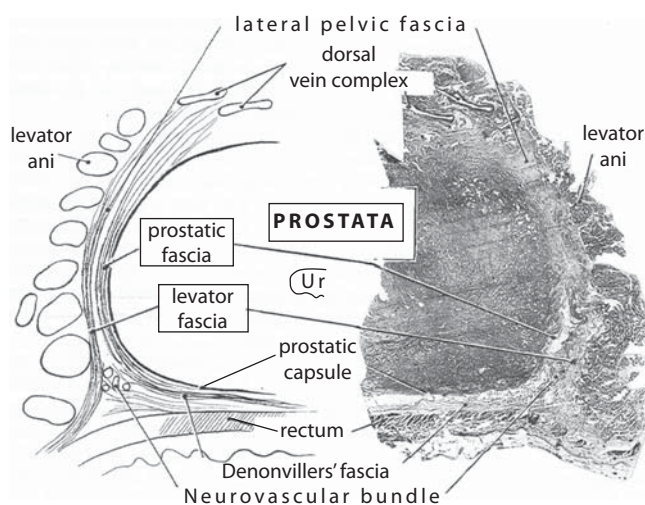
Slika 8-1. Preslik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 422.

Prostatične vene dreniraju se u Santorinijev splet. Duboka dorzalna penilna vena probija urogenitalnu dijafragmu te se dijeli u tri grane – površinsku, lijevu i desnu venu plexusa.

Zdjelični živčani splet

Autonomnu inervaciju organi u maloj zdjelici i genitali dobivaju iz zdjeličnoga spleta koji tvore parasimpatična, visceralna eferentna i preganglijska vlakna, koja izlaze iz sakralnog centra S2 do S4 i simpatična vlakna iz torakolumbalnog centra TL1 do L2. Zdjelični splet nalazi se retroperitonealno uz rektum i formira nekakvu fenestriranu ploču.

Grane vezikalne arterije i vene perforiraju pelvični plexus. Visceralne grane plexusa inerviraju mokraćni mjehur, ureter, sjemenske mjehuriće, prostatu, rektum, membranoznu uretru i kavernoza tijela. Grane plexusa za membranoznu uretru i kavernoza tijela leže na



Slika 8-2. Prerez kroz prostatu (preslik iz *Campbell's Urology*, str. 3110).

prostatičnoj kapsuli u lateralnoj zdjeličnoj fasciji dorzolateralno između prostate i rektuma. Zbog toga je važno da ih poštedimo kako bi bolesnik nakon operacije očuvao potenciju. Dokazano je (10) da upotreba bilo koje energije (monopolarna ili bipolarna struja, ultrazvučni skalpel) oštećuje te niti.

Pelvična fascija

Prostata je »omotana« trima odvojenim fascijalnim slojevima:

- Denonvillierovom fascijom
- prostatičnom fascijom
- fascijom levatora.

Denonvillierova je fascija tanki sloj vezivnoga tkiva između rektuma i prostate, a pokriva i zadnju stranu sjemenskih mjehurića.

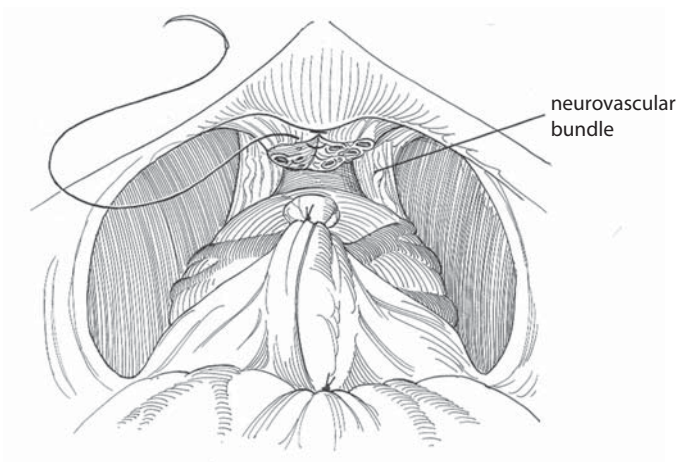
Sprijeda i posteriolateralno prostatična je fascija u izravnoj vezi s prostatičnom kapsulom.

Milin je godine 1947. opisao tehniku retropubične radikalne prostatektomije. Tehniku su prihvatili mnogi urolozi i doživjela je mnoge modifikacije (11). No, metoda ipak nije bila široko prihvaćena zbog ozbiljnih komplikacija kao što su obilno krvarenje, inkontinencija i impotencija.

Campbell (12) je objavio tehniku totalne prostatektomije s ligiranjem venskoga spleta.

Istraživanja i radovi Walsha i suradnika (13) omogućili su preciznije operiranje s monogo manje perioperativnih i poslijeoperativnih komplikacija. Rainer i Walsh (14) opisuju godine 1979. tehniku retropubične anatomske prostatektomije, a 1982. godine Walsh i Donker (15) objavljuju opis tehnike očuvanja neurovaskularnoga snopa.

Anatomska istraživanja venskoga spleta i neurovaskularnoga snopa (Walsh i sur.) (16) omogućila su mnogo preciznije operiranje pa su intraoperativne komplikacije mnogo rjeđe, a kontinencija bolesnika i potencija bitno su bolje.



Slika 8-3. (Walsh) tehnika očuvanja neurovaskularnog snopa (pre-slik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 435).

Walsh navodi, da je pri radikalnoj prostatektomiji potrebno postići tri ključna rezultata:

- kontrolu tumora
- kontinenciju
- potenciju.

Retropubični je pristup danas najčešća operativna metoda radikalne prostatektomije zbog više razloga.

U jednom aktu kroz jednu inciziju naprave se i radikalna prostatektomija i regionalna limfadenektomija.

Operativno je polje šire i anatomska je situacija mnogo bolja.

Retropubična radikalna prostatektomija jedna je od najtežih operacija u urologiji i od operatera zahtijeva veliko iskustvo i odlično poznavanje anatomske situacije.

Dobar onkološki i funkcionalni rezultat ovisan je o dobrom poznavanju anatomskih struktura te precizne operativne tehnike. Preciznom se tehnikom smanjuje postotak pozitivnih kirurških rubova, po nekim autorima (17), čak samo na 3,7%.

Operativna tehnika

Operativnu tehniku retropubične radikalne prostatektomije ovdje ću ukratko predočiti, jer je ona opisana u svim urološkim operativnim atlasima i knjigama.

Kroz donju medijalnu inciziju od pupka do simfize ulazi se u Retziusov prostor.

Na objema se stranama odmakne peritonej prema gore sve do dijeljena arterije iliake komunis, kako bi bilo moguće napraviti odgovarajuću limfadenektomiju. Potrebno je sačuvati limfne putove uz vanjsku ilijakalnu arteriju kako bismo očuvali limfnu drenažu i spriječili edem nogu i nastanak limfokele.

Sljedi incizija endopelvične fascije te incizija puboprostatičnih ligamenata. U zadnje se vrijeme preporučuje očuvanje ligamenata jer bi se time omogućila bolja bolesnikova kontinencija.

Sljedeća je faza ligiranje venskog kompleksa koji prerežemo i dolazimo na prednju stijenku uretre koju prerežemo i postavimo šavove koji prolaze kroz mukozu i submukozu.

Obično se postave četiri šava. Nakon toga se prereže zadnja stijenka uretre i postave se dva dodatna šava.

Sljedi prepariranje zadnje prostatične stijenke i odvajanje Denonvillierove fascije od prednje rektalne stijenke. Odvaja se lateralna zdjelična fascija i ligiraju se mali ogranci žila kako bismo očuvali neurovaskularni snop.

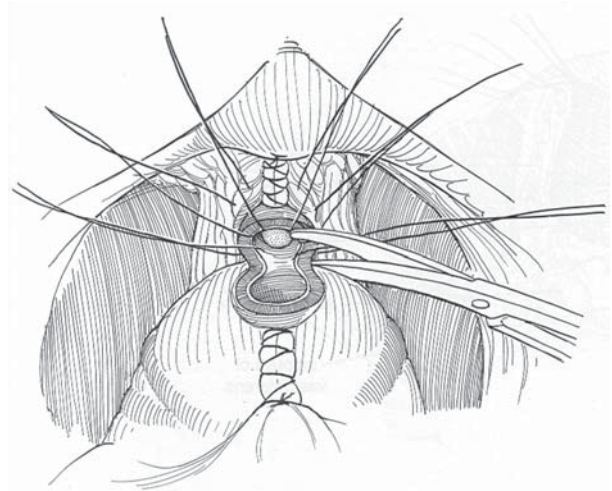
Oslobađanjem prednje rektalne stijenke dolazi se na sjemenske mjehuriće, koji se isprepariraju i žile ligiraju, te se ligiraju i prerežu i sjemenovodi.

Uz bazu prostate prereže se vrat mokraćnoga mjehura, koji se modelira takozvanom reket tehnikom kako bismo dobili skladnost pomjera uretre i otvora na vratu mokraćnoga mjehura. Postavlja se kateter i šavove koje smo ranije postavili na uretru sada postavljamo na vrat mokraćnoga mjehura te ih zavezujemo. Provjeravamo je li anastomoza vodotijesna. Na kraju se postavi dren i rana zašije u slojevima.

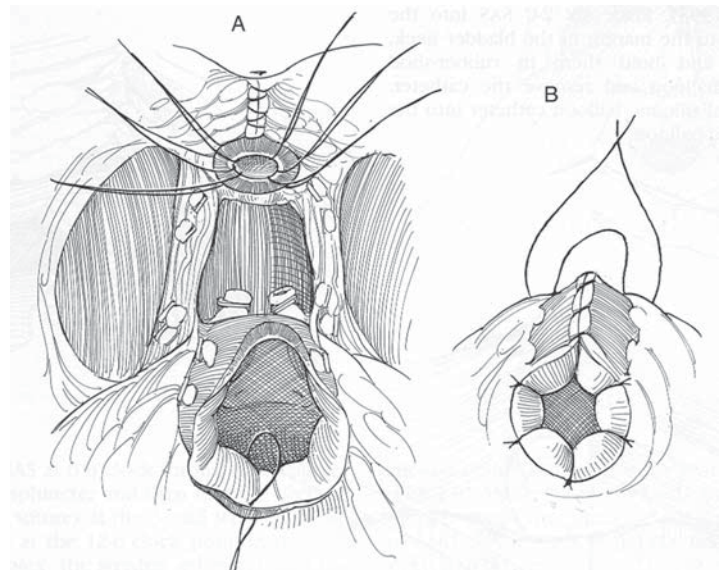
Moguće komplikacije

Obilnije krvarenje može nastupiti zbog trganja vena Santorinijeva kompleksa ili njegove nekompletne ligature.

fale opisi slika



Slika 8-4. Preslik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 437.



Slika 8-5. Preslik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 441.

Svakako je najozbiljnija komplikacija ozljeda rektuma. Ako se ona prepoznaje tijekom operacije, potrebno ju je zaštititi u dva sloja i bolesnika nakon operacije podvrgnuti posebnom režimu hranjenja i antibiotskoj zaštiti. Ako se pak nakon operacije pojavi fistula, potrebno je odgovarajuće liječenje bolesnika, koje je opisano u nastavku.

8.2.2.2. Radikalna perinealna prostatektomija

Prvi opis perinealne radikalne prostatektomije dao je Young 1905. godine (18). Nakon toga je više autora modificiralo Youngovu metodu. I unatoč tomu je perinealna radikalna prostatektomija imala za posljedicu impotenciju i nije bilo moguće napraviti limfadenektomiju. Sve do istraživanja Walsh i sur. (13, 14, 15, 16) o cirkulaciji i inervaciji prostate i kavernoznih tijela, koja su bila podloga tehničkim modifikacijama operativne tehnike retropubične radikalne prostatektomije, perinealna radikalna prostatektomija bila je metoda izbora operacije lokaliziranog raka prostate. Weldon i sur. (19), uzimajući u obzir rezultate tih istraživanja opisali su modifikaciju perinealne prostatektomije, kojom su rezultati kontinencije i potencije te kontrola karcinoma bili sličnim onim kod retropubične radikalne prostatektomije. Time je perinealna prostatektomija ponovno postala popularna. Bolesnik se nakon operacije osjeća bolje, brže se uspostavi crijevna funkcija i vraća tîk, bolesnici brže napuštaju bolnicu i brže se vraćaju normalnoj tjelesnoj aktivnosti. Ovom metodom nije moguće napraviti limfadenektomiju pa bolesnici za tu operativnu metodu moraju biti selekcionirani: tumor mora biti ograničen na prostatu, PSA mora biti niži od 10 ng/mL i tumor mora biti dobro diferenciran. Pritom se koristimo Partinovu tablicom (20) s pomoću koje ocjenjujemo mogućnost širenja tumora u regionalne limfne čvorove. Ako na osnovi te tablice možemo ocijeniti da je vjerojatnost da su zahvaćeni limfi čvorovi manja od 5%, može se odstupiti od limfadenektomije. Bolesnici koje ne možemo namjestiti u litotomijski položaj ne mogu biti kandidati za perinealnu prostatektomiju.

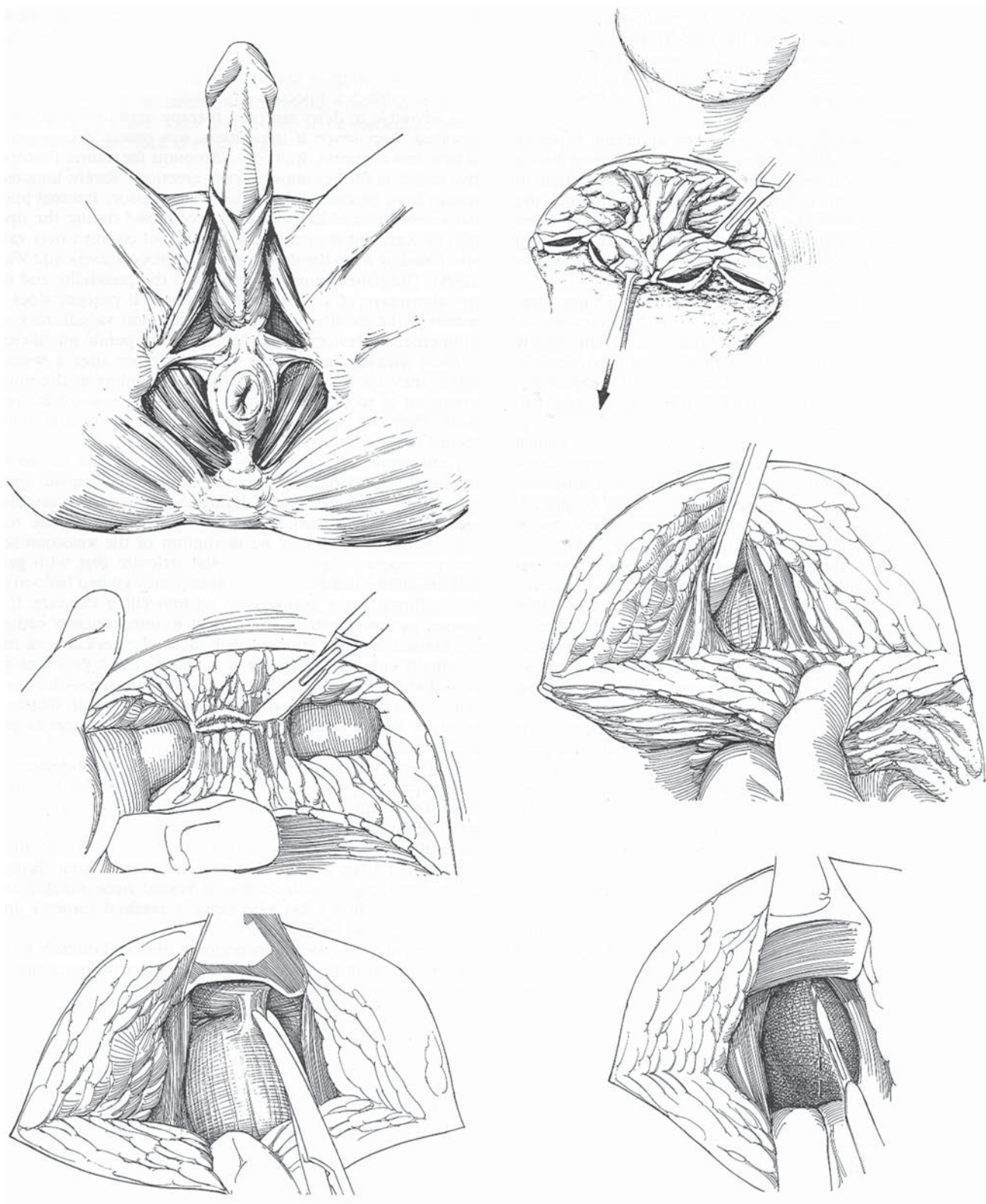
Operativna tehnika perinealne prostatektomije također je opisana u brojnim knjigama i operativnim atlasima pa nema potrebe da to ovdje ponavljamo.

Pređujem samo nekoliko skica koje prikazuju faze perinealne radikalne prostatektomije

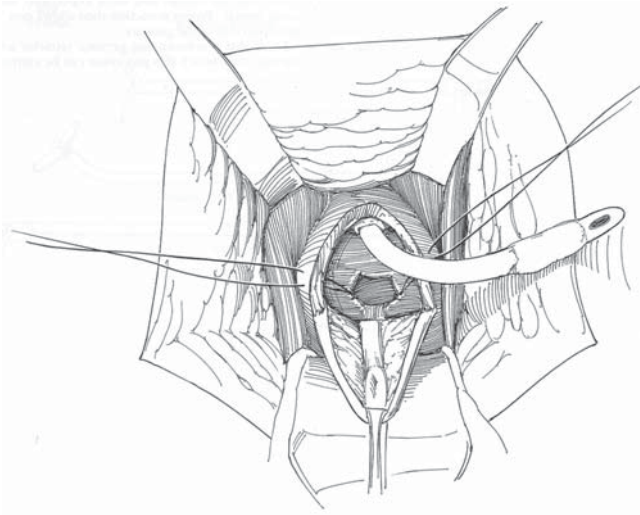
Potrebno je, međutim, navesti moguće komplikacije perinealne prostatektomije i način njihova rješavanja.

Ozljede rektuma

Prije perinealne prostatektomije potrebno je bolesniku očistiti crijevo. Ako se ozljeda opazi tijekom operacije, ozljedu rektuma potrebno je zbrinuti najprije produžnim šavom kojim zašijemo sluznicu i pritom moramo paziti da je ona okrenuta u crijevni lumen i zatim u drugom sloju pojedinačnim šavovima. Bolesnik nakon operacije mora hranu dobivati samo parenteralnim putem tri dana i sljedeća dva dana tekuću hranu. Ako se poslije pojavi fekalna fistula, potrebno je napraviti kolostomu i fistulu operativno perinealnim putem zbrinuti nakon nekoliko mjeseci. Bolesnik također mora parenteralno dobivati i antibiotik.



Slika 8-6. Faze perinealne radikalne prostatektomije (preslik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 446).



Slika 8-7. Šivanje anastomoze (preslik iz *Atlas of Urologic Surgery*, Hinman F, str. 449).

Fekalna inkontinencija

Bishoff i sur. (21) u seriji od 123 bolesnika u kojih je bila napravljena perinealna radikalna prostatektomija tu komplikaciju navode u 16% operiranih, a u 784 bolesnika nakon retropubične radikalne prostatektomije u 8% operiranih. Do tog su rezultata došli anketiranjem operiranih bolesnika postavljajući im 24 pitanja iz anketnog lista koji su sastavili. Neki drugi autori (22) ocjenjuju kvalitetu života i uspoređuju rezultate kod perinealne i retropubične radikalne prostatektomije te navode da nema signifikantne razlike.

Inkontinencija mokraće

Teži je oblik inkontinencije mokraće nakon perinealne prostatektomije rijetkost i kreće se od 3 do 5% (19,20).

8.2.2.3. Laparoskopjska radikalna prostatektomija

Schuessler je sa suradnicima 1992. (23) opisao tehniku laparoskopjske radikalne prostatektomije. Isti je autor 1997. godine (24) objavio rezultate laparoskopjske radikalne prostatektomije u sedam bolesnika. Njihov je zaključak bio da zbog mnogih tehničkih problema, prije svega pri šivanju vezikouretralne anastomoze, laparoskopjska radikalna prostatektomija ne može biti alternativa standardnoj retropubičnoj radikalnoj prostatektomiji. Istraživanja su nastavili Gullonneau i Vallancien (25) koji su godine 1998. objavili rezultate laparoskopjske radikalne prostatektomije u 65 operiranih bolesnika. Opisali su svoju tehniku transabdominalne laparoskopjske radikalne prostatektomije koju su nazvali Montsourijevom. Operaciju su podijelili u sedam faza.

Kreiranje pneumoperitoneja, uvođenje pet trokara, preperiranje duktus deferensa i sjemenskih mjehurića.

Slijedi incizija peritoneja iznad fundusa mokraćnoga mjehura i prepariranje prednje stijenke mokraćnoga mjehura i prostate. Incidira se endopelvična fascija, prerežu se puboprostatični igamenti te ligira Santorinijev splet.

U ovoj se fazi preparira baza prostate i vrat mokraćnoga mjehura. Na vratu mjehura se prereže uretra i zatim prepariraju strana prostate.

U ovoj se fazi otprepariraju lateralni prostatični pedikli te prostata do apeksa. Ako želimo sačuvati neurovaskularni snop, incidiramo lateralnu fasciju prostate i odljuštimo neurovaskularni snop.

Prerežemo uretru škalicama kako ne bismo oštetili sfinkter. Tu je važno da zbog kontinencije batrljak uretre bude dovoljno dug. Također je potrebno pažljivo odijeliti neurovaskularni snop ako ga želimo sačuvati.

Slijedi šivanje vezikouretralne anastomoze pojedinačnim, ali je moguće i produžnim šavom s Vicrilom 3-0.

Na kraju se postavi dren, prostata se da u posebnu endovrećicu te izvadi kroz otvor broj 2 i zašiju rane.

Iste su godine Rassweiler i sur. (26) objavili svoje rezultate laparoscopske radikalne prostatektomije i opisali su svoju operativnu tehniku koju su nazvali ascedentnom heilbronskom metodom. Metoda je po fazama slična otvorenoj retropubičnoj prostatektomiji. U godini 2001. objavili su rezultate u 100 i 180 operiranih bolesnika (27). U početku su rabili 5, a poslije 6 trokara. Postupak se od Montsouris tehnike razlikuje po tome što prije prepariranja baze prostate i vrata mokraćnoga mjehura, prerežu uretru i zatim prostatu prepariraju, kao kod otvorene retropubične metode, prema bazi.

Tehniku ekstraperitonealne laparoscopske prostatektomije prvi su objavili Raboy i sur. (28). U Retziusov prostor se ulazi balonskim troakrom, kojim se dilatira operativni prostor ili se to napravi izravnom insuflacijom CO₂. Operacija se izvodi preko 4–5 trokara. Najprije se preparira apeks prostate, incidira se endopelvična fascija i postavi hemostatski šav. Slijedi prepariranje baze prostate i vrata mokraćnoga mjehura. Prereže se uretra i zatim prepariraju sjemenski mjehurići i zadnja strana prostate do apeksa, prereže se uretra i napravi uretrovezikalna anastomoza. Problem kod te metode jest relativno mali operativni prostor, što otežava sam operativni zahvat.

U zadnjih deset godina laparoscopska radikalna prostatektomija postala je rutinska metoda u mnogim urološkim centrima u svijetu i objavljene su mnoge modifikacije ovih osnovnih metoda. Objavljene su i mnoge analize i usporedbe brojnih tehnika laparoscopske radikalne prostatektomije i standardne retropubične radikalne prostatektomije. Neki drugi autori (29) zaključuju da nema bitne razlike između perioperativnih i poslijeoperativnih komplikacija u seriji bolesnika u kojih je napravljena retropubična, perinealna ili laparoscopska radikalna prostatektomija. Vrijeme operiranja dulje je kod laparoscopske prostatektomije, gubitak krvi je manji, nošenje katetera bitno je kraće, a kraća je i hospitalizacija. No, te rezultate treba uzeti s određenom rezervom. Naime, pratili su bolesnike operirane u razdoblju od 12 godina, a bolesnici u kojih je napravljena laparoscopska prostatektomija operirani su u zadnje tri godine (od 1998. do 2000.). Rezultati grupe autora iz Verone (30) su slični pa je njihov zaključak da laparoscopska radikalna prostatektomija nema prednosti u odnosu na standardnu retropubičnu prostatektomiju. Kratko je vrijeme da bismo mogli dati definitivnu prosudbu o tome postoji li i kakva je uistinu prednost laparoscopske radikalne prostatektomije u odnosu na otvorenu radikalnu prostatektomiju. Odgovor na to i druga pitanja dat će prospektivno randomizirano istraživanje nakon nekoliko godina.

Bacon-Gibon (31) komentira navode Rassweilera i Guillonneaua o rezultatima laparoscopskih radikalnih prostatektomija, te zaključuje da je potrebno dokazati prednost laparoscopske radikalne prostatektomije u sljedećim točkama.

Kod ekstenzivne limfadenektomije, kada je ta potrebna, pitanje je da li je nova tehnika detekcije limfnoga čvora stražara jednaka onoj kod otvorene prostatektomije.

Dali su onkološki rezultati (pozitivan rub, vrijeme do porasta PSA nakon zahvata). Patohistološka pretraga mora biti za oba pristupa standardizirana.

Potrebno je usporediti i po istim kriterijima funkcionalne rezultate.

Rassweiler i sur. (32) navode vlastita iskustva i rezultate mnogih autora iz Europe i Amerike. Analiziraju rezultate laparoscopskih i robotsko asistiranih

2 000 operiranih bolesnika između 1992. i 2005. godine. Kod laparoskopske prostatektomije više se primjenjuje preperitonealni pristup, osim u slučajevima kada je potrebno napraviti ekstenzivnu limfadenektomiju. Navodi sljedeće neporecive prednosti laparoskopske metode:

- bolesnici nakon operacije imaju manje bolove
- manji broj komplikacija
- kraće vrijeme rekonvalescencije
- bolji kozmetički učinak.

Onkološki i funkcionalni rezultati jednako su dobri kao kod otvorene retropubične prostatektomije. Međutim, od prvih izvještaja o rezultatima laparoskopskih radikalnih prostatektomija 1998. godine proteklo je tek osam godina pa zato konačni zaključci nisu mogući. Još uvijek postoje različite operativne tehnike, različita mišljenja operatera o pozitivnom kirurškom rubu te o tome kada je potrebno napraviti limfadenektomiju i u kakvom opsegu. Touijer te Gullonneau i sur. (33) analizirali su onkološke rezultate, potenciju i kontinenciju kao i gubitak krvi, vrijeme hospitalizacije, vrijeme rekonvalescencije te teže komplikacije u bolesnika koji su bili operirani laparoskopskom metodom. U zaključku navode da je vrijeme za praćenje bolesnika bilo kratko, da je potrebno standardizirati metodologiju praćenja bolesnika i da je potrebno daljnje praćenje tih bolesnika.

O tome kada napraviti limfadenektomiju i u kakvom opsegu još nema jedinstvenih stajališta. Poznato je da se limfa prostate ne drenira samo u opturatorne i vanjske ilijakalne limfne čvorove nego i u unutarnje ilijakalne te presakralne limfne čvorove. U uputana Europskog urološkog društva (3) navedeno je da je potrebno u svih bolesnika koji imaju PSA veći od 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 7 ili više napraviti proširenu limfadenektomiju, što znači da treba prosječno izvaditi 20 limfnih čvorova. Samo u nisko rizičnih karcinoma prostate, gdje su PSA <10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje, može se odustati od limfadenektomije.

Kod nisko rizičnih karcinoma presadnice u limfnim čvorovima nađene su u 5–6% oboljelih, kod srednje diferenciranih u 20–25%, a kod slabo diferenciranih u 30–40% bolesnika (34). No još uvijek su mišljenja o limfadenektomiji (kada i u kakvom opsegu) različita. Neki su autori (35,36) na osnovi prijeoperativnih nalaza vrijednosti PSA, kliničkoga stadija, broja pozitivnih bioptičnih uzoraka i Gleasonova zbroja pokušali ocijeniti kada je potrebno napraviti limfadenektomiju. Mnogi od ovih nomograma nisu dovoljno precizni jer polaze od standardne limfadenektomije s manje od 10 izvađenih limfnih čvorova. Analizirane su varijante s ograničenom limfadenektomijom (evakuacija opturatorne fose), standardnom limfadenektomijom (opturatorna fosa i limfni čvorovi uz iliaku eksternu) i proširena limfadenektomija s evakuacijom limfnih čvorova dodatno uz iliaku internu pa proksimalno do križanja uretera s ilijakalnim žilama (37,38). Istraživanje Wingarnera i sur. (39) na obdukcijском materijalu pokazalo je da je kod proširene limfadenektomije potrebno izvaditi 20 limfnih čvorova, dok je taj broj kod ograničene limfadenektomije obično 10–11 limfnih čvorova. Više je istraživanja (34,35) potvrdilo da postoji izravna povezanost broja izvađenih limfnih čvorova s brojem presadnica u tim čvorovima. U slučajevima ograničene limfadenektomije nađeno je 12% pozitivnih limfnih čvorova, a kod proširene 26% (35,36).

U više je istraživanja potvrđeno da se od 25 do 50% metastaza nađe u limfnim čvorovima uz unutarnje ilijakalne žile (40,41,42).

U zaključku možemo reći da je proširenu limfadenektomiju potrebno napraviti u svih bolesnika s karcinomom prostate, osim u onih kod kojih na osnovi prijeoperativnih nalaza ocjenjujemo da je riječ o nisko rizičnom karcinomu. Tako možemo u 30 do 40% oboljelih otkriti mikrometastaze u limfnim čvorovima i bolesnike početi pravodobno liječiti.

8.2.2.4 Zaključak

Dosada mnogi objavljeni rezultati govore u prilog tomu da je laparoskop-ska radikalna prostatektomija za bolesnika sigurna operacija koja je poštjednija u odnosu na standardnu operaciju. Broj je operativnih i poslijeoperativnih komplikacija manji, a oporavak bolesnika je brži. Gubitak je krvi manji nego kod otvorene radikalne prostatektomije. Komplikacije na uretrovezikalnoj anastomozi su rjeđe pa je i nošenje katetera nakon operacije mnogo kraće. Rjeđi su žilni incidenti (trombembolije) i, naravno, komplikacije kirurške rane. Također se navodi da je postotak impotentnih bolesnika nakon laparoskop-ske radikalne prostatektomije manji. Veliki je problem što je krivulja učenja duga jer je riječ o vrlo zahtjevnoj laparoskopskoj operaciji, pa će se izvoditi samo u pojedinim centrima, gdje postoje odlično izvježbani timovi u laparoskopskoj operativnoj tehnici (32,43,44).

8.2.2. Robotska radikalna prostatektomija

»Razvoj tehnologije može biti jedino mjerilo napretka i razvoja ljudske vrste... Visoko tehnološko sofisticirani aparati kao što su roboti omogućuju nove operativne tehnike i medicinska je zajednica izuzetno zainteresirana za to da te mogućnosti iskoristi« (45). Međutim, još ne možemo govoriti da su sistem *Zeus* ili *Da Vinci* pravi roboti. Pojednostavnjeno rečeno, riječ je o računalno vođenom telemanipulatoru kojim se može na daljinu manipulirati instrumentima u operativnom polju. Danas se u kirurgiji primjenjuju dva sistema: *Zeus* i *Da Vinci*. Sistem *Zeus* rijetko se rabi. U trenutku dok ovo pišem u cijelom je svijetu u upotrebi nešto više od 700 sistema *Da Vinci* (46). Prednosti sistema *Da Vinci* jesu:

- trodimenzionalna slika bez koje nije moguće kontrolirati položaj instrumenata
- bitno bolja pokretljivost operativnih instrumenata
- krivulja učenja je kraća
- teoretska mogućnost operiranja na daljinu
- mogućnost povezivanja njegove tehničke mogućnosti s modernim slikovnim sistemima.

Slabosti su tog sistema:

- operater koji sjedi iza konzole ne može kontrolirati položaj instrumenata pa je potreban asistent
- sistem je izuzetno skup i malo je fondova zdravstvenog osiguranja koji ga mogu platiti
- održavanje je vrlo skupo, a i cijena je po pojedinoj operaciji velika.

U budućnosti valja očekivati da će se sistem ergonomski poboljšati kako bi postao lakši, fleksibilniji i osjetljiviji. Zbog navedenih razloga danas u urološkoj struci postoje sasvim suprotna mišljenja o opravdanosti upotrebe »ro-bota« u urologiji.

Nakon prvih izvještaja o robotski asistiranoj radikalnoj prostatektomiji (47,48,49) pojavio se veći interes za ovu operativnu tehniku. Ali je broj operiranih bolesnika bio mali. Ipak do danas je objavljeno više članaka o robotski asistiranoj radikalnoj prostatektomiji na velikim serijama bolesnika. Menon (50) je opisao tehniku robotske radikalne prostatektomije koju je nazvao Vatikuti tehnikom.

Ovdje ću samo ukratko predstaviti njihovu operativnu tehniku.

Zahvat počinje insuflacijom CO₂ u trbušnu šupljinu, nakon čega slijedi uvođenje 5 do 6 troakara. Slijedi mobilizacija sigmoidnog kolona i cekuma. Poslije toga se mobilizira mokraćni mjehur i zatim se ulazi u retroperitonealni prostor. Ostale faze operativnog zahvata praktično su iste kao i kod ostalih metoda laparoskopske radikalne prostatektomije. Autori (50) navode odlične rezultate. Operativno je vrijeme 140 minuta, što je potpuno primjerljivo otvorenoj radikalnoj prostatektomiji, gubitak krvi 100 mL, nisu imali intraoperativnih komplikacija, nije bilo konverzija, a onkološki su rezultati sasvim primjerljivi ostalim metodama radikalne prostatektomije. Krambeck i sur. (51) navode da je broj komplikacija kod robotski asistirane radikalne prostatektomije (RALP) veći nego kod retropubične radikalne prostatektomije, ali je potencija bolesnika kod RALP bolja. Ostali su rezultati primjerljivi.

Za konačnu ocjenu o RALP-u će trebati još neko vrijeme. Kao i kod svih ostalih metoda o dugoročnim će rezultatima biti moguće raspravljati nakon 10–25 godina.

Literatura

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20 – 69: An autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8:439-443.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
3. EAU Guidelines 2008 edition.
4. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:242-248.
5. Albertsen PC, Fryback DG; Storer BE, Kolon TF. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 274:626-631.
6. Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. *J Urol* 2002; 167:528-534.
7. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathological findings with progression after retropubic radical prostatectomy. *Cancer* 1993; 71:3589-3593.
8. Stapleton AMF, Scardino PT. Nerve sparing radical retropubic prostatectomy. In McConnell JD, Scardino PT (eds): *Atlas of Clinical Urology*, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1999, pp 11.1-11.11.
9. Stamey TA, McNeal JE; Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281(15):1395-1400.
10. Ong A i sur. *J Urol* 2004; 172:1318 - 1322.
11. Chute R. Radical retropubic prostatectomy for cancer. *J Urol* 1954; 71:347.

12. Campbell EW. Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicle. *J Urol* 1959; 81:464.
13. Reiner W, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management to the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979; 121:198-200.
14. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128:492-497.
15. Walsh PC. Anatomical radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1988; 139:448.
16. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4:473-485.
17. Barre C. Open Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52:71-80.
18. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 905; 16:315-321.
19. Weldon VE, Tavel FR. Potency – sparing radical perineal prostatectomy: Anatomy, surgical technique and initial results. *J Urol* 1988; 140: 559-562.
20. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer, a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-1451.
21. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal prostatectomy in a national population. *J Urol* 1998; 160:454-458.
22. Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JF, Taylor DL. A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol Int* 2000; 85:95-100.
23. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV. Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol* 1992; 147:246A.
24. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50(6):854-857.
25. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 1999; 39(1):71-75.
26. Rassweiler J, Seemann O, Abdel-Salam Y. Laparoscopic radical prostatectomy: the Helbronn technique. *J Endourol (supl 1)* A46.
25. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hantziger M, Rumpell HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with Helbronn technique. An analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001; 166:2101-2103.
28. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997; 50:849-853.
29. Salmon L, Levler O de la Taille A, Anastasidis AG, Saint F, Zaki S et al. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42:104-111.
30. Artibani V, Grosso G, Novara G, Pecoraro G, Sidoti O, Sarti A, Ficcaro V. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol* 2003; 44:401-406.
31. Baccon-Gibod L. Radical prostatectomy: Open? Laparoscopic? Robotic? *Eur Urol* 2006; 598-599.
32. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Li-Ming Su. Laparoscopic and Robotic Assisted Radical Prostatectomy – Critical Analysis of the Results. *Eur Urol* 2006; 49:612-624.
33. Touijer K, Guillonneau B. Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Critical Analysis of Surgical Quality. *Eur Urol* 2006; 49:625-632.
34. Heindereich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52:29-37.
35. Batuello JT, Gamito EJ, Crawford ED et al. Artificial neural network model for the assessment of lymph node spread in patients with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001; 57:481-485.
36. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason sum to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-1451.
37. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169:849-854.

38. Heindereich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol* 2001; 167:1681-1684.
39. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Reidmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1969-1971.
40. Heindereich A, von Knobloch R, Varga Z, Hofmann R. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy – data on >300 cases. *Proc ASCO* 2005; 22:409s (Abstract no. 4612).
41. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended of the extended and modified technique. *J Urol* 1997; 158:1891-1894.
42. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Urol Int* 2003; 70:303-310.
43. Guillonneau B, El-Fettouh, Baumert X. Laparoscopic radical prostatectomy: oncologic evaluation after 1000 cases at Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169:1261-1266.
44. Gill IS, Zippe CD. Laparoscopic radical prostatectomy: Technique. *Urol Clin North Am* 2001;28:423-436.
45. Guillonneau B. What Robotics in Urology? A Current Point of View. *Eur Urol* 2003; 43:103-105.
46. Osobni razgovor sa »ocem« da Vinci sistema Green P (maj 2008.).
47. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 58:503.
48. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001; 165:1964-1966.
49. Rassweiler J, Frede T, Seemann O, Stock C, Sentker L. Telesurgical laparoscopic radical prostatectomy: Initial Experience. *Eur Urol* 2001; 40:75-83.
50. Menon M, Hemal AK. and the VIP TEAM. Vattikuti Institute Prostatectomy: A Technique of Robotic Radical Prostatectomy: Experience in More than 1000 Cases. *J Endourol* 2004; 18:611-619.
51. Krambeck AE i sur. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: Matched comparison of retropubic and robot assisted technique. *J Endourol* 2007 (Suppl 1) 21 MP15-1.

8.2.3. Ostali kirurški postupci

Ivan Gilja

U novije se vrijeme pojavljuju brojni terapijski modaliteti za liječenje ograničenog raka prostate. Među njima, uz već etablirane metode kao što su radikalna prostatektomija te radioterapija i/ili brahiterapija, najvažnije mjesto zauzima krioterapija.

Krioterapija podrazumijeva ablaciju tkiva ekstremno niskim temperaturama.

Gonder i suradnici prvi godine 1964. objavljuju rad s prikazom primjene krioterapije za liječenje hiperplazije i raka prostate (1). Od 60-ih godina prošloga stoljeća pa do godine 1990. u upotrebi su aparati prve generacije, dok se od godine 1990. do 2000. upotrebljuju uređaji druge generacije. Uređajima prve i druge generacije zajedničko je korištenje tekućim dušikom u svrhu smrzavanja prostatičnoga tkiva. Veliki napredak učinjen je početkom ovoga stoljeća uvođenjem aparata treće generacije koji se umjesto tekućim dušikom koriste plinom (argonom), što je omogućilo uporabu tankih igala 17-gauge (1,47-mm) i time ovu metodu učinilo mnogo komfornijom.

Krioterapijom raka prostate citotoksičnost se postiže uzrokovanjem koagulacijske tkivne nekroze. Pokazalo se da uspješnost ove metode ovisi o trima čimbenicima: razini postignute temperature, trajanju pojedinačnog zahvata te ponavljanju zahvata kod istog pacijenta. Utvrđeno je da je za postizanje kompletne stanične smrti potrebno provesti dva uzastopna tretmana u trajanju od po deset minuta i pritom postići temperaturu unutar prostate nižu od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

8.2.3.1. Provedba krioterapije

Budući da se u hrvatskim zdravstvenim ustanovama za sada ne primjenjuje krioterapija raka prostate, prenijet ćemo opis postupka s Klinike za urologiju kalifornijskog sveučilišta u Los Angelesu (2).

Krioterapija se izvodi u regionalnoj ili općoj anesteziji. Bolesnik je u položaju za litotomiju. Prije samog zahvata postavi se Foleyev uretralni kateter. Potom se u rektum uvede sonda transrektalnog ultrazvuka i pričvrsti za samostojeći držač na koji se nakon toga učvrsti i pločica s otvorima za igle. Za planiranje pozicioniranja igala za krioterapiju primjenjuje se računalni sustav koji procesuirá poprječne ultrazvučne presjeke prostate dobivene transrektalnim ultrazvukom. Igle se postavljaju transperinealno, pod nadzorom transrektalnog ultrazvuka, nakon što su provedene kroz rupice na pločici za uvođenje igala. S obzirom na to da danas ne postoji adekvatna dijagnostička metoda koja će odrediti točnu lokalizaciju tumora unutar prostate te njegovu multifokalnost, igle se raspoređuju tako da se obuhvati cijela prostata. U tu svrhu obično se upotrebljava 12–15 igala.

Potrebno je poznavati značajke igala koje se rabe, tj. znati raspon temperature i geometrijskog oblika proizvedene ledene kuglice da bi se osigurala adekvatna pokrivenost cijele prostate i 2–4 mm lateralnoga periprostatičnoga tkiva, čime se terapijski obuhvati i eventualna manja lokalna proširenost bolesti. U slučaju zahvaćenosti sjemenoga mjehurića tumorom, igla se može postaviti izravno u zahvaćeni sjemeni mjehurić. Potrebno je uvesti i igle koje služe za mjerenje temperature tijekom zahvata. One se, ovisno o terapeutovoj želji, najčešće postavljaju uz Denonvillierovu ovojnici (sprječavanje preniske temperature u ovom području prevenira rektouretralnu fistulu), uz vanjski uretralni sfinkter, gdje bi temperatura tijekom zahvata trebala biti veća od $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sprječavanje inkontinencije mokraće), te u središtu prostate, gdje bi temperatura trebala dosežati vrijednosti niže od $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nakon postavljanja igala odstrani se Foleyev kateter te se cistoskopski provjeri eventualna prisutnost igala unutar lumena mokraćne cijevi te se u tom slučaju položaj istih korigira. Preko žice vodilice uvedene kroz cistoskop postavi se u mokraćni mjehur posebni kateter za zagrijavanje mokraćne cijevi. Da bi se omogućila dobra vidljivost transrektalnim ultrazvukom, s krioterapijom se započinje u iglama postavljenima u anteriornom dijelu prostate, a potom se nastavlja u iglama u posteriornom dijelu prostate. Provedu se dva terapijska ciklusa u trajanju od po deset minuta, a između njih se omogućí pasivno otapanje prostate, što traje 15–20 minuta, ili aktivno otapanje uporabom helija, za što nam je potrebno 7–8 minuta. Kada je razmak između apeksa i baze prostate veći od duljine ledene kuglice koju proizvodi igla, nakon provedenih dvaju ciklusa, položaj se igle korigira te se ponove još dva ciklusa krioterapije. Nakon završetka krioterapije grijač mokraćne cijevi ostavi se na mjestu još desetak minuta, čime se smanjuje moguć-

nost komplikacija. Pošto se odstrane igle, izvrši se kompresija međice tijekom 2–5 minuta. Nakon vađenja grijača mokraćne cijevi postavi se Foleyev uretralni kateter te ordiniraju antibiotik (kinoloni), alfa-bloker i analgetik. Kateter se odstrani nakon 2–3 dana.

Krioterapija raka prostate danas se provodi kao primarno liječenje ili kao metoda spašavanja (*salvage*).

8.2.3.2. Primarna krioterapija

Primarna je krioterapija predviđena za bolesnike koji imaju rak ograničen na prostatu ili imaju minimalno lokalno širenje raka izvan prostatičnih ovojnica (T1c-T3a). Prema većini autora, osim klinički ograničene bolesti, bilo bi poželjno da vrijednost PSA bude niža od 20 ng/mL, Gleasonov zbroj manji od 7 te da volumen prostate bude do 40 mL (3). Budući da je danas radikalna prostatektomija zlatni standard za liječenje raka ograničenog na prostatu, krioterapija se nameće ponajprije kao alternativa radioterapiji. S obzirom na minimalnu invazivnost ove metode, ona je pogodna i za bolesnike koji zbog prisutnih komorbiditeta nisu dobri kandidati za radikalno kirurško liječenje. Poznajući činjenicu da danas još nemamo dugoročne rezultate praćenja ovih bolesnika, bolesnike s očekivanim trajanjem života duljim od 10 godina treba prije krioterapije upoznati s ovim nedostatkom.

U bolesnika koji imaju nešto značajnije širenje tumora oko ovojnice prostate, imaju tumorom zahvaćene sjemene mjehuriće ili imaju volumen prostate veći od 40 mL, a planira im se provesti krioterapija, treba ordinirati neoadjuvantnu hormonalnu terapiju u trajanju od 3 mjeseca.

Apsolutne kontraindikacije za krioterapiju jesu: rektouretralna fistula i prijašnji kirurški zahvati ili trauma zdjelice koji su mogli uzrokovati značajnije promjene anatomije prostate, dok su relativne kontraindikacije: prostata većeg volumena (više od 40 mL), znakovi značajnije urinarne opstrukcije, ranije učinjena transuretralna resekcija prostate s većim tkivnim defektom, stenoza anusa, ranija operacija raka rektuma ili ostala značajnija patologija rektuma.²

U neposrednom razdoblju nakon zahvata PSA vrijednost znatno poraste zbog uzrokovane nekroze prostatičnoga tkiva. Najniža vrijednost PSA („nadir PSA“) obično se postiže tri mjeseca nakon krioterapije (4). Preporučuje se u prvoj godini praćenja svaka tri mjeseca učiniti klinički pregled i PSA. Nakon prve godine potrebno je PSA određivati svakih šest mjeseci. U literaturi nije usuglašena vrijednost PSA koju bi trebalo postići nakon primarne krioterapije, a navodi se više vrijednosti (0,1 ng/mL, 0,4 ng/mL, 0,5 ng/mL, 1,0 ng/mL). Postoje i preporuke da se relapsom nakon krioterapije smatra porast PSA za bilježen u trima uzastopnim mjerenjima (5). Određeni broj autora zagovara da se za kontrolu uspješnosti krioterapije učini kontrolna biopsija prostate šest mjeseci nakon zahvata.

Rezultati nakon provedene krioterapije mogu se procijeniti na temelju postignutog »nadir PSA«. Bolesnici u kojih je ova vrijednost niža od 0,1 ng/mL imat će biokemijski recidiv u 21% slučajeva i pozitivnu kontrolnu biopsiju u 1,5% bolesnika. Nasuprot njima u onih s »nadir PSA« većim od 0,5 ng/mL nađena je pozitivna biopsija u 55% oboljelih. Prema dostupnim podatcima, može se reći da će, ovisno o razini PSA, 60–90% bolesnika biti bez biokemijskog recidiva u prvih pet godina (6-11).

U dostupnoj je literaturi malo podataka o uspješnosti terapije spašavanja nakon neuspjele primarne krioterapije. U određenim se ustanovama u tim slučajevima ponavlja postupak krioterapije, dok se u drugima koriste radikalnom prostatektomijom spašavanja ili radioterapijom spašavanja.

Do danas nema dokaza o učinkovitosti adjuvantne terapije koja bi se primjenjivala uz primarnu krioterapiju.

Najčešća komplikacija nakon provedene krioterapije jest erektilna disfunkcija (80%), nevoljki bijeg mokraće pojavljuje se u 3–4% bolesnika, ljuštenje tkiva mokraćne cijevi u 3%, retencija mokraće (2%), bol u zdjelici (1,5%), rektouretralna fistula (0–3%).

8.2.3.3. Krioterapija spašavanja (salvage)

Nakon neuspjele radikalne radioterapije moguće je posegnuti za radikalnom prostatektomijom spašavanja, krioterapijom spašavanja, brahiterapijom ili radioterapijom spašavanja.

Indikacija za provedbu krioterapije spašavanja jesu porast PSA u tri uzastopna mjerenja te pozitivna biopsija prostate, za koju je preporuka da se napravi 18–24 mjeseca nakon provedenoga radikalnog zračenja raka prostate (2).

Treba naglasiti da je u usporedbi s primarnom krioterapijom kod krioterapije spašavanja znatno veći rizik od nastanka rektouretralne fistule i inkontinencije urina.

Pokazalo se da bolesnici koji imaju PSA viši od 10 ng/mL nakon provedene radikalne radioterapije imaju slabiji odgovor na krioterapiju spašavanja.

Nakon provedene radikalne prostatektomije spašavanja u petogodišnjem praćenju bez biokemijskog recidiva bit će 66% bolesnika, a nakon krioterapije spašavanja 41%. U sedmogodišnjem pak periodu praćenja, taj će postotak nakon radikalne prostatektomije spašavanja biti 50%, a nakon krioterapije spašavanja samo 19% (12). Na temelju ovih rezultata preporučuje se radikalnu prostatektomiju spašavanja provesti u mlađih muškaraca s očekivanim trajanjem života duljim od 10 godina, a krioterapiju spašavanja, zbog njezine manje invazivnosti, trebalo bi rezervirati za starije bolesnike s određenim komorbiditetima, kojima bi radikalna prostatektomija spašavanja bila prerizičan zahvat.

8.2.3.4. Ostale metode liječenja lokaliziranog raka prostate

Od ostalih novijih metoda za liječenje lokaliziranog raka prostate treba još spomenuti fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta (HIFU) i intersticijsku ablaciju tumora radiofrekvencijom (RITA). Mora se naglasiti da se ove metode još uvijek ubrajaju u eksperimentalne vrste liječenja raka prostate.

Koristeći se metodom HIFU, zloćudno tkivo prostate uništava se koagulacijskom nekrozom, podizanjem temperature u području aplikacije na više od 65 °C. Retencija mokraće pojavljuje se u gotovo svih bolesnika liječenih ovom metodom, dok su ostale zabilježene komplikacije: urinarna inkontinencija (12%) i erektilna disfunkcija (55–70%) (13-15).

RITA je minimalno invazivna metoda pri kojoj se radiofrekvencijom apliciranom preko igala izaziva koagulacijska nekroza prostatičnoga tkiva, postižući temperaturu unutar tkiva prostate do 100 °C (16,17).

Za procjenu uloge spomenutih metoda u liječenju lokaliziranog raka prostate potrebna su istraživanja s dužim periodom praćenja bolesnika te većim brojem liječenih bolesnika.

Literatura

1. Gonder MJ, Soanes WA, Smith V: Experimental prostate cryosurgery. *Invest Urol* 1964; 14:610-619.
2. Lam JS, Pisters LL, Beldegrun AS. Cryotherapy for prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. P. 3032-3052.
3. Heidenreich GA, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP et al. Local treatment of prostate cancer. In: *European Association of Urology Guidelines*. Arnhem: European Association of Urology; 2008. p. 54-58.
4. Wieder J, Schmidt JD, Casola G, et al: Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: Preliminary results. *J Urol* 1995; 154:435-441.
5. Long JP, Bahn D, Lee F, et al: Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57:518-523.
6. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, et al: The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: The University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999; 162:427-432.
7. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al: Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: Complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000; 85:281-286.
8. Long JP, Bahn D, Lee F, et al: Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57:518-523.
9. Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al: Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60:3-11.
10. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, et al: Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: Five-year results. *Urology* 2002; 60:645-649.
11. Chinn DO, Wong WW, Chinn M, et al: Temperature monitored prostate cryosurgery: 8 year accrued clinical experience. *J Urol* 2004; 171:219.
12. Leibovich BC, Zincke H, Blute ML, et al: Recurrent prostate cancer after radiation therapy: Comparison of salvage prostatectomy to salvage cryosurgery. *J Urol* 2001; 165:1595.
13. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003; 17(8):667-672.
14. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51(2):381-387.
15. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999; 161(1):156-162.
16. Zlotta AR, Djavan B, Matis C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 81(2):265-275.
17. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M. Transperineal radiofrequency interstitial tumour ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997; 50(6):986-992, discussion 992-993.

8.3. Radioterapija

8.3.1. Konvencionalna radioterapija

Tomislav Omrčen

Radioterapija je jedan od oblika diferentnoga onkološkog liječenja koja se koristi ionizirajućim zračenjem radi lokoregionalnog uništenja tumorskih stanica. Uz prostatektomiju, radikalna radioterapija također može dovesti do izlječenja bolesnika s rakom prostate.

U ovom će se poglavlju raspravljati o tzv. konvencionalnoj radioterapiji u liječenju raka prostate. Ovakav oblik radioterapije koristi se pravilnim četverokutnim poljima uz minimalnu zaštitu standardnim blokovima. Fotonski su snopovi u dvjema prostornim dimenzijama. Položaj polja i područja koja treba zaštititi određuju se zdjelničnim koštanim strukturama na simulatoru i s pomoću jednoga CT sloja (sl. 8-8.).

Klinički stadij bolesti, Gleasonov zbroj i prijeterapijska vrijednost PSA definiraju ciljni volumen zračenja koji, prema tome, može biti cijela mala zdjelica, prostata sa sjemenim mjehurićima ili samo prostata.

Ako su limfni čvorovi negativni, iradijacijska se polja moraju ograničiti na prostatu i periprostatico tkivo. Ukoliko su limfni čvorovi pozitivni, zračenje se mora proširiti na zdjelčne i periaortalne limfne čvorove, premda je ovakav pristup dvojbjen. Mnogi su autori postavljali pitanje može li radioterapija sterilizirati metastatski promijenjene zdjelčne limfne čvorove (1). Premda radioterapija tzv. proširenim poljima može odgoditi pojavu relapsa bolesti, ona ima mali utjecaj na poboljšanje ukupnoga preživljenja. Kurativna vrijednost disekcije zdjelčnih limfnih čvorova odavno je bila dvojbena. Kramer i suradnici objavili su dokaz da u većine bolesnika *staging* limfadenektomija nema kurativnu vrijednost (2).



Slika 8-8. Položaj i imobilizacija bolesnika pri simulaciji.

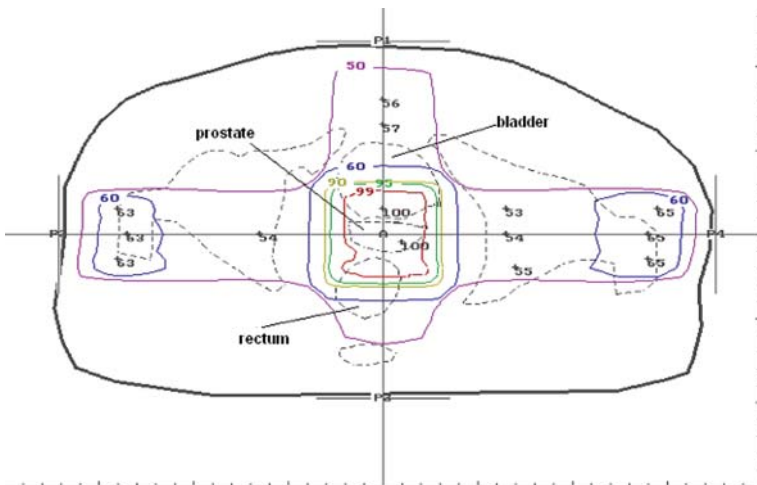
8.3.1.1. Tehnike vanjske radioterapije

Napretkom tehnika megavoltažnog zračenja dolazi do sve češće uporabe vanjskoga zračenja u liječenju bolesnika s rakom prostate. Prije su se primjenjivale »box« tehnika i rotacijska polja, a danas se primjenjuju konformalna i IMRT (*Intensive modulated radiation therapy*).

U bolesnika kojima se transuretralnom resekcijom prostate rješava pitanje opstrukcije donjih urinarnih putova potreban je interval od četiri tjedna prije no što započne radioterapija, kako bi se smanjila incidencija sekvela (inkontinencija, strikture).

8.3.1.2. Terapijski volumen

U radikalnoj radioterapiji raka prostate uvijek je u ciljni volumen uključena cijela prostata.



Slika 8-9. Kompjutorski izodozni plan iradijacije prostate.

0,5–12 mm) (3). Ciljni volumen plana (*planning target volume, PTV*) mora također uključiti dodatne margine kako bi se dopustilo pokretanje bolesnika i prostate i varijacije u bolesnikovu namještanju (sl. 8-9).

Sjemeni su mjehurići uključeni u terapijski volumen ako postoji njihova klinička ili radiološka zahvaćenost. Osim toga, moraju biti uključeni u terapijski volumen ako postoji visok rizik od mikroskopske zahvaćenosti prema Roachovoj formuli. Patohistološki podatci sugeriraju tri načina invazije sjemenih mjehurića: širenje tumora duž ejakulatornog kanala u 35%, izravno širenje kroz kapsulu u 61% i prisutnost izoliranih tumorskih depozita u 12% slučajeva (4). Jedna serija bolesnika s rakom prostate pokazala je da je medijan udaljenosti pozitivnih sjemenih mjehurića bio ograničen na proksimalna 2 cm. Zbog toga se uključuje proksimalnih 2–2,5 cm u CTV kada želimo zračiti sjemenne mjehuriće (5). Prihvaćeno je stajalište da se sjemeni mjehurići uključuju u terapijski volumen kod T3 stadija i, ako je rizik od zahvaćenosti sjemenih mjehurića veći od 15%, uz osiguranje predviđene doze na rektum. Ako je doza na rektum neprihvatljiva, može se isključiti vrh sjemenih mjehurića, tretirajući njihova proksimalna 2 cm. Ako je predviđeni rizik od mikroskopske zahvaćenosti sjemenih mjehurića manji od 15%, neki kliničari i dalje uključuju bazu sjemenih mjehurića (proksimalna 1–2 cm). Vezano uz ovu problematiku nema konsenzusa i odluka o duljini uključenog dijela sjemenih mjehurića može biti teška, posebice kada se sjemeni mjehurići »naginju« superiorno, posteriorno i lateralno u odnosu na prostatu.

Potreba zračenja zdjelice u bolesnika sa zdjelčnim presadnicama prema brojnim je autorima upitna. Petogodišnja klinička kontrola bolesti u bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima, a kojima je zračena zdjelica, iznosi 60–70% (6). Prema većini autora, metastaza u samo jednom zdjelčnom limfnom čvoru nije izrazito nepovoljan prognostički čimbenik (7, 8). No, u tih je bolesnika potrebno uključiti sve zdjelčne limfne čvorove. U ostalih bolesnika s regionalnim metastazama zračenje cijele zdjelice ostaje dvojbena.

Kako bi se procijenila lokoregionalna proširenost bolesti, primjenjujemo nekoliko dijagnostičkih metoda i postupaka: CT i MR zdjelice, limfangiografiju i zdjelčnu *staging* limfadenektomiju. Nabrojene su metode visoko specifične, no ne i dovoljno senzitivne za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova i/

Makroskopski tumorski volumen (*gross tumor volume, GTV*) često je teško precizno definirati samim kliničkim pregledom i konvencionalnom radiološkom obradom, a po definiciji se ne može vizualizirati u T1 tumora prostate, u kojih se moraju uključiti prostata i periprostatični dio tumora. Klinički ciljni volumen (*clinical target volume, CTV*) trebao bi uključiti prostatu i/ili dio ili čitave sjemenne mjehuriće s adekvatnim rubovima kako bi se pokrilo mikroskopsko širenje tumora. U jednoj velikoj kirurškoj seriji s klinički lokaliziranim rakom prostate median udaljenosti širenja tumora izvan kapsule mjereno radijarno od kapsule iznosio je 2 mm (raspon

ili sjemenih mjehurića u bolesnika s visokim predterapijskim PSA i/ili visokim Gleasonovim zbrojem. Kako je već spomenuto, iz vrijednosti predterapijskog PSA i Gleasonova zbroja može se izračunati vjerojatnost infiltracije regionalnih limfnih čvorova i sjemenih mjehurića i na taj način odabrati bolesnike koji bi imali korist od adjuvantnoga zračenja. Roach i suradnici indiciraju zračenje zdjelčnih limfnih čvorova i/ili sjemenih mjehurića ako je vjerojatnost njihove zahvaćenosti veća od 15% (9).

U praksi, ciljni volumen uključuje unutarnji ilijačni lanac, ishidjadične, vanjske ilijačne i opturatorne limfne čvorove, a presakralne anteriorno u odnosu na prva tri sakralna segmenta. Neki kliničari uključuju i dio zajedničkih ilijačnih čvorova. No, u većine autora zajednički ilijakalni i paraaortalni limfni čvorovi nisu uključeni u klinički ciljni volumen (10-14).

Ako želimo u polje zračenja uključiti zdjelčne limfne čvorove, dimenzije polja obično iznose 15×18 cm na površini pacijenta. Pacijenti mlađi od 71 godinu, stadija T1c i T2a i GS 6 i više, te s vrijednošću PSA 20 ng/mL i više te bolesnici stadija T2b,c, kao i bolesnici stadija T3 trebaju zračiti čitavu zdjelicu s 4 polja do 45 Gy, a nakon toga daje se *boost* doza na prostatu do 70 Gy ili više. U bolesnika stadija T4 veličinu polja treba povećati kako bi se pokrili zajednički ilijačni limfni čvorovi.

Pri zračenju cijele zdjelice kranijalna granica prednjeg i stražnjeg nasuprotnog polja jest prijelaz L5/S1. Donja granica polja morala bi biti 1,5–2 cm distalno od spoja prostatične i membranozne uretre, što je najčešće donji rub tuberositasa ishidjadične kosti. Lateralne margine prednjeg polja moraju biti 1-2 cm lateralno od najvećeg ulaza u zdjelicu (sl. 8-10.).

Inicijalna lateralna polja uključuju volumen sličan AP-PA poljima. Kranijalna i kaudalna granica jednake su kao kod prednjeg i stražnjeg polja. Prednja granica mora biti 1,5 cm posteriorno od projekcije prednjeg ruba simfize pubične kosti. Tanko se crijevo može poštediti sprijeda uz oprez pokrivanja anatomske lokacije vanjskih ilijačnih limfnih čvorova. Posteriorno, polja uključuju zdjelčne i presakralne limfne čvorove iznad segmenta S3, što dopušta poštedu stražnje rektalne stijenke distalno od te razine. Mokraćni mjehur treba biti pun tijekom zračenja zdjelice kako bi što veći dio tankoga crijeva bio istisnut iz zdjelice i tako zaštićen od zračenja.

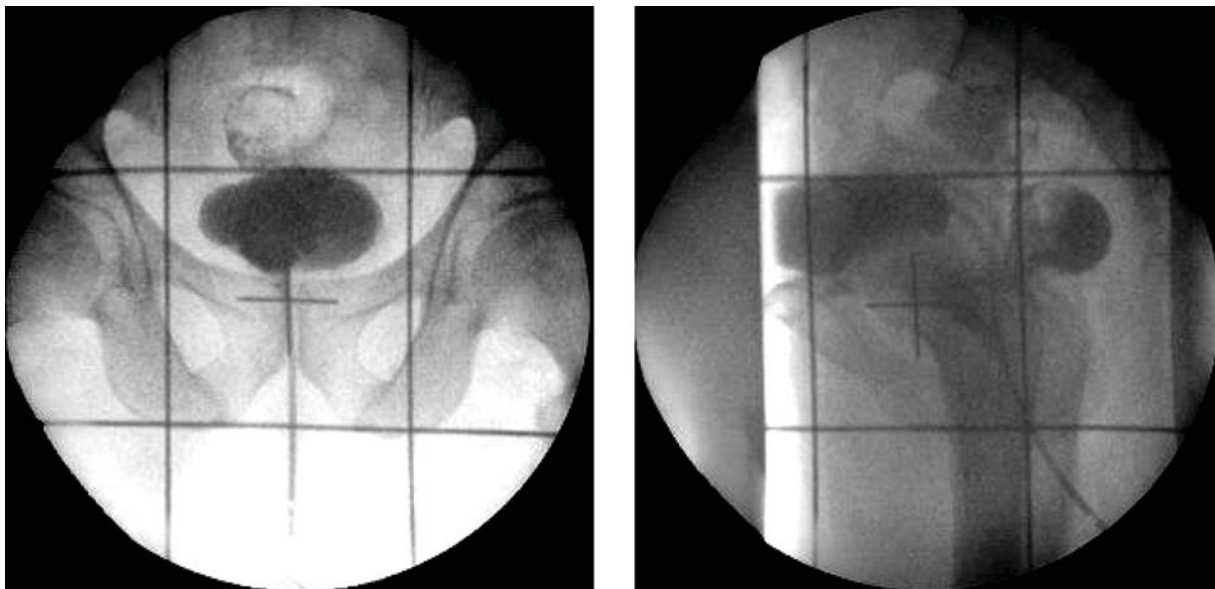
Ako želimo u polje zračenja uključiti i sjemeni mjehuriće, tada je kranijalna granica prednjeg polja obično smještena 3–5 cm iznad simfize ili gornjeg ruba acetabula. Prednja granica lateralnog polja smještena je 1,5 cm iza prednjeg ruba simfize, a stražnja na sredini poprječnoga presjeka distalnog dijela rektuma kada se zrači samo prostata, odnosno na sredini poprječnoga presjeka proksimalnog dijela rektuma ako su u polje zračenja uključeni sjemeni mjehurići, a stražnja rektalna stijenka zaštićena (sl. 8-11., 8-12.).

Na taj način smanjena polja kojima se tretira prostata veličine su 8-10×8-10 cm, a prostate i sjemenih mjehurića 10–12 × 10–14 cm. Tijekom simulacije i zračenja malih polja mokraćni mjehur treba biti prazan kako bi se smanjile anatomske nesigurnosti.

Low i suradnici, rabeći CT i 3-D planiranje kako bi definirali optimalni volumen zračenja, pokazali su da vodič zračenja koji se temelji na koštanoj anatomiji, a koji je preporučio Pilepich, ne pokriva adekvatno čitav tumor u

FALI SLIKA

Slika 8-10. Dijaskopski zapis polja zračenja limfnih čvorova, prostate i sjemenih mjehurića.



Slika 8-11. Dijaskopski zapis polja zračenja prostate i sjemenih mjehurića.



Slika 8-12. Kožne oznake granica polja pri zračenju raka prostate konvencionalnom radioterapijom.

gotovo trećine bolesnika kada polja zračenja uključuju prostatu s marginama od 2 cm (15).

Sjemeni su mjehurići smješteni visoko u zdjelici, posteriorno u odnosu na mokraćni mjehur, a kritični su čimbenik u dizajniranju reduciranih polja bolesnika stadija T3b. *Boost* polje treba oblikovati i odrediti veličinu individualno prema svakom pacijentu zasebno, ovisno o kliničkim i radiološkim nalazima.

Pri simuliranju ovih polja pacijent je u supinacijskom položaju. U rektum se ubacuje mala plastična cjevčica ispunjena markerom kako bi se lokalizirala prednja rektalna stijenka. Nakon adekvatne higijene penisa i okolnoga tkiva, koristeći se sterilnim tehnikama, u uretru se ubacuje 40%-tni jodirani kontrast do trenutka kada se pacijent potuži na blagu nelagodu. Potom se određuju AP i L-polja. Uretrogram prikazuje spoj prostatične i bulbozne uretre i točno lokalizira apeks prostate. Najveća je kontroverza vezana uz

najtočniju lokalizaciju apeksa prostate. Wilson i suradnici su na 153 bolesnika odredili anatomsku lokaciju apeksa prostate s pomoću I-125 implantata, izravnim kirurškim postavljanjem ili transrektalnim ultrazvukom. Apeks prostate u 95% bolesnika nalazio se 1,5 cm ili više iznad tuberositasa, i u 98% bolesnika oko 1 cm iznad tuberositasa ishijadične kosti (16).

Frekvencija i domet pomicanja prostate, sjemenih mjehurića, mokraćnoga mjehura i rektuma u bolesnika koji se zrače zbog raka prostate su kritični.

Prema mišljenju većine autora, zračenje paraaortalnih i zajedničkih ilijačnih limfnih čvorova nije indicirano. No, ako se odlučimo za to, tada se paraaortalni limfni čvorovi mogu zračiti proširenim AP-PA poljima koji uklju-

čuju i zdjelice i periaortalne limfne čvorove ili pak odvojenim periaortalnim poljem, smještenim iznad polja za zdjelicu, s adekvatnim »gapom« između polja zbog izbjegavanja vrućih točaka. Kako bi se pokrili svi periaortalni limfni čvorovi gornja granica polja mora biti u prostoru između Th12 i L1. Širina periaortalnog polja obično iznosi 10 cm, a može se odrediti CT-om ili intravenskim pijelogramom. Doza na periaortalne limfne čvorove, odnosno leđnu moždinu ne bi trebala prelaziti 45 Gy.

8.3.1.3. Energija snopa i distribucija doze

Primjenjuju se visoke energije fotonskih snopova, što pojednostavnjuje tehniku i smanjuje stopu morbiditeta. Glavna prednost uporabe box-tehnike jest smanjenje eritema i deskvamacije kože interglutealne regije.

8.3.1.4. Standardna tumorska doza

Standardna radijacijska doza konvencionalne terapije iznosi 70 Gy tijekom 7 tjedana. No, mnogi su radovi pokazali postojanje »dose responsea«, to jest da povećanje doze može rezultirati boljom tumorskom kontrolom s prihvatljivom toksičnošću posebice u pacijenata sa srednjim i visokim rizikom od bolesti. To napose dolazi do izražaja kada se uspoređuje konvencionalna s konformalnom radioterapijom. Tako npr. bez neoadjuvantne hormonske terapije, 78 Gy na prostatu rezultira boljom biokemijskom kontrolom nego 70 Gy u bolesnika s visokim i intermedijarnim rizikom (17). Poznato je da su lokalni neuspjesi terapije neuobičajeni ako se prostata zrači u TD od 70 Gy u kombinaciji s dugotrajnom hormonskom terapijom. Kratka aplikacija neoadjuvantne hormonske terapije također može poboljšati kontrolu bolesti ako se pridoda standardnoj radioterapiji (18-22). Drugo pitanje o kojem se može raspravljati jest frakcioniranje i veličina pojedinačne doze. Rak prostate može imati niži omjer alfa/beta (α/β) prema linearno kvadratnom modelu od većine drugih tumora, tako da bi veće doze po frakciji mogle rezultirati radio-biološkom prednošću (23, 24).

Randomizirana studija s M. D. Anderson Cancer Centra uspoređivala je dozu od 70 Gy danu konvencionalno s dozom od 78 Gy apliciranu konformalnim *boostom*. Nakon medijana praćenja od 8,7 godina, postojala je prednost u preživljenju bez neuspjeha liječenja u bolesnika koji su primili veću dozu zračenja i koji su imali predterapijsku vrijednost PSA > 10 ng/mL (78% prema 39%) (25). Kupelian sa suradnicima prikazao je podatke za gotovo 5 000 bolesnika iz devet institucija tijekom razdoblja od 1994. do 1995. bez obzira na terapijsku tehniku i stadij bolesti. Postojala je povoljna biokemijska kontrola bolesti u bolesnika koji su primili dozu veću od 72 Gy u svim rizičnim skupinama (26).

Minimalna tumorska doza na prostatu trebala bi biti 64 Gy za stadij T1a, 66–70 Gy za stadij T1b,c i približno 70–72 Gy za stadij T3. Za stadij T4 liječenje je najčešće palijativno i minimalna doza može se zadržati na 60–65 Gy. Većina institucija liječi dnevnom frakcijom od 1,8–2 Gy, s 5 frakcija na tjedan. Uobičajena doza na zdjelice i periaortalne l. č. (ako se indicira zračenje) jest 45 Gy, s *boostom* u dozi od 22 do 26 Gy na prostatu ili na povećane periaortalne l. č. (5 Gy) reduciranim poljem (27).

8.3.1.5. Biopsija prostate nakon definitivne radioterapije

Nakon definitivne radioterapije u prostati se opisuju mikroskopski nes-tanak tumora, fibroza, obliteracija žljezdanih struktura i kalcifikacije. Broj pozitivnih uzoraka na biopsiji smanjuje se s vremenom. Samo one pozitivne biopsije koje pokazuju perzistirajući tumor nakon 18 mjeseci po radioterapiji imaju kliničko značenje (28).

Ove podatke treba interpretirati u svjetlu radiobioloških podataka koji govore da je stanična smrt nakon zračenja postmitotički događaj. Nuždan je dugi vremenski razmak za očitovanje letalnog biološkog oštećenja jer stanice raka prostate imaju dugo vrijeme udvostručenja, odnosno, ako je biopsija preuranjena, stanice koje su letalno oštećene mogu se morfološki opisati kao vijabilne stanice (27).

Različiti autori izvješćuju o različitim postotcima pozitivnih biopsija nakon definitivne radioterapije (29, 30). Nekoliko autora opisuju histološki dokaz vijabilnog adenokarcinoma u prostati različito vrijeme nakon završetka radioterapije. Cox i Kline navode da nakon 70 Gy apliciranih na prostatu, 19% bolesnika ima perzistentni tumor nakon 24 i 15% nakon 42 mjeseca (28). Scardino potvrđuje ovu opservaciju, izvješćujući da 32% bolesnika s pozitivnom biopsijom nakon 12 mjeseci od završetka radioterapije ima negativne bioptičke uzorke nakon 24 mjeseca (31).

Stopa pozitivnosti bioptičkih uzoraka u odnosu je s inicijalnim kliničkim stadijem tumora. Scardino primjećuje 28%-tnu pozitivnost kod T2a, 41%-tnu kod T2b i 62%-tnu kod T3 tumora (31). Freiha i Bagshow izvješćuju da nisu imali pozitivne biopsije u bolesnika stadija T1 i T2a, no nalazi se 38% pozitivnih biopsija u stadiju malog T2b tumora, 59% u velikog T2b tumora i 74% u stadiju T3 tumora (32).

Prisutnost histološkog ili kliničkog dokaza lokalne bolesti ima važnu prognostičku vrijednost. Prognoza je značajno bolja u bolesnika s izoliranim recidivom u prostati nego kada postoje udaljene metastaze (33).

Schellhammer i suradnici opisuju median preživljenja od 87 mjeseci nakon lokalnog recidiva nakon definitivne radioterapije u usporedbi s 22 mjeseca u bolesnika sličnog inicijalnog stadija bolesti koji su imali i lokalni relaps i udaljene metastaze (34).

Biopsija nakon zračenja nije metoda rutinskog praćenja i procjene učinka radikalne radioterapije raka prostate. Preporuka je učiniti TRUS biopsiju samo u slučaju progresivnog postiradijacijskog porasta PSA u dva mjerenja zaredom (s 3–6 mjeseci razmaka), a bez znakova udaljenih metastaza, te u bolesnika s pozitivnim digitorektalnim nalazom unutar više od 18 mjeseci od završetka radioterapije (35). Najbolji način liječenja bolesnika s dokazanim relapsom bolesti nakon definitivne radioterapije je kontroverzan.

8.3.1.6. Rezultati definitivne konvencionalne radioterapije

Učinkovitost bilo koje terapije lokaliziranog karcinoma mora se promatrati u svjetlu relativno indolentnoga kliničkog tijeka bolesti. Konačni rezultati liječenja ovih bolesnika kombinacija su čimbenika domaćina, prirode samog tumora i učinkovitosti same terapije. U literaturi se mogu naći rezultati analiza retrospektivnih studija učinka radikalnoga zračenja u bolesnika s rakom

prostate, uz praćenje u trajanju od 5 do 10 godina. Malo je rezultata praćenja bolesnika tijekom 15 godina. U studiji Kupeliana i suradnika na 337 bolesnika liječenih radikalnom prostatektomijom i 273 bolesnika liječenih radikalnom primarnom radioterapijom rezultati su pokazali da je preživljenje bez relapsa nakon 5 godina iznosilo 59,5% za operirane i 33,5% za zračene, uz napomenu da je u skupini zračenih bilo 31% niskog rizika prema 50% bolesnika niskog rizika u skupini operiranih. U podanalizi bolesnika s niskim rizikom, petogodišnje je preživljenje bez bolesti iznosilo 76,5% za zračene i 81,5% za operirane, ali bez statističke značajnosti (36).

Rezultati postignuti primarnom radioterapijom ovise o kliničkome stadiju bolesti. U bolesnika s dobrom lokalnom kontrolom bolesti niža je incidencija udaljenih presadnica. Udaljena diseminacija u uskoj je korelaciji s histološkim stupnjem diferencijacije (Gleasonov zbroj) (37, 38).

U mnogim radovima ne postoji povezanost predterapijske vrijednosti PSA i lokalnog recidiva. No, postoji značajna povezanost predterapijskog PSA i incidencije udaljenih metastaza na 10 godina: oko 18% kod PSA < 4 ng/mL, 60% za vrijednost PSA od 4 do 20 ng/mL i 78% ako je vrijednost PSA veća od 20 ng/mL. Postiradijacijske vrijednosti serumskog PSA te nalaz biopsije prostate pouzdaniji su pokazatelji konačne prognoze. Kako je postradioterapijska biopsija prostate invazivni postupak, ona se ne primjenjuje rutinski u praćenju bolesnika (39).

Rezultati liječenja radikalnom radioterapijom u pojedinim stadijima raka prostate prikazani su u tablici 8-1.

Tablica 8-1. Učinak konvencionalne radikalne radioterapije (27)

Desetogodišnji pokazatelji učinkovitosti liječenja	Stadij bolesti	
	T1-2N0M0	T3-4N0M0
Lokalna kontrola	80–88%	60–80%
Preživljenje bez kliničkih znakova bolesti	50–60%	38–46%
Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti	18–47%	10–21%
Bolest – specifično preživljenje	70–90%	14–63%
Ukupno preživljenje	38–70%	21–47%

8.3.1.7. Usporedba ishoda liječenja zračenjem ili radikalnom prostatektomijom

Fowler i suradnici objavili su rad u kojem su usporedili rezultat liječenja 261 bolesnika s lokaliziranim rakom prostate u kojih je učinjena radikalna prostatektomija i 143 bolesnika u kojih je provedena radikalna radioterapija. Pacijenti su praćeni serijskim određivanjem vrijednosti PSA. Vrijeme udvostručenja PSA iznosilo je 19 mjeseci u 22 bolesnika liječenih kirurškim zahvatom i 21 mjesec u 15 bolesnika liječenih zračenjem. Vrijeme udvostručenja PSA povezano s lokalnim recidivom iznosilo je 39 mjeseci u 21 bolesnika liječenog operativnim zahvatom i 14 u 28 bolesnika liječenih radioterapijom. U obje skupine bolesnika vrijeme udvostručenja bilo je kraće u bolesnika s većim gradusom tumora (40). Ista skupina autora objavila je rad u kojem je obradila 138 operiranih i 219 zračenih bolesnika. Nema izvješća o poslijeoperativnoj smrti ni o smrti izazvanoj zračenjem. Sedamdeset osam posto bolesnika liječenih radikalnom operacijom bilo je živo bez metastaza, 15% je umrlo bez metastaza, a 7% je bilo živo ili je umrlo s metastazama. U populaciji bolesnika koji su bili zračeni njih 47% bilo je živo i bez metastaza, 41% je umrlo bez metastaza a 48% je bilo živo ili su umrli s metastazama. Premda je ukupno preživljenje bilo bolje u skupini bolesnika koji su operirani, preživljenje vezano uz

rak prostate nije bilo signifikantno različito između dviju skupina. Preživljenje bez biokemijskog relapsa bolesti (PSA DFS) bilo je komparabilno između dviju skupina bolesnika (41).

Usporedba bolesnika liječenih radioterapijom na Sveučilištu Stanford sa skupinom bolesnika liječenih prostatektomijom na klinici Mayo pokazala je da je stopa relapsa bila slična između dviju skupina bolesnika (42, 43).

Preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje u mnogim serijama bolesnika liječenih radioterapijom bilo je ekvivalentno navedenim stopama dobivenima radikalnim operativnim zahvatom.

8.3.1.8. Lokalna kontrola bolesti

Smatra se da je klinička lokalna kontrola bolesti postignuta ako se u bolesnika liječenog radikalnom radioterapijom 18 mjeseci nakon završetka zračenja ne palpira čvor u prostati, ne nalaze se novi čvorovi u prostati ili ako nema tumorskih stanica u bioptatu prostate (44).

8.3.1.9. Postiradijacijska vrijednost PSA

Brojni autori izvješćuju o vrijednostima PSA tijekom i nakon radioterapije raka prostate (45-48). Tijekom zračenja može doći do prolaznog porasta vrijednosti PSA, i to odmah nakon nekoliko frakcija terapije. Smrt acinusnih stanica i brzo otpuštanje PSA u cirkulaciju najvjerojatniji je uzrok porasta PSA tijekom početne faze radioterapije. Pacijenti kojima je definitivna vrijednost PSA viša od 1 ng/mL nakon provedene definitivne radioterapije raka prostate imaju manju vjerojatnost dugotrajne kontrole bolesti od bolesnika s vrijednošću PSA manjom od 1 ng/mL. Vjerojatnost biokemijske progresije bolesti nakon definitivne radioterapije raka prostate raste s većom predterapijskom vrijednošću PSA. Ako je ta vrijednost manja od 4 ng/mL biokemijska se progresija pojavljuje u manje od 5% bolesnika, a ako je veća od 10 ng/mL, tada je biokemijski neuspjeh primarne radioterapije raka prostate između 20 i 90% (46, 49, 50). Na kontrolu bolesti primarnom radioterapijom utječe i predterapijsko vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA. Ako je ono kraće od 12 mjeseci tada je stopa biokemijske progresije unutar 18 mjeseci od provedene primarne radioterapije oko 50% bolesnika prema manje od 3% bolesnika s biokemijskom progresijom unutar 3 godine od provedene primarne radioterapije ukoliko nije bilo rasta vrijednosti predterapijskog PSA. Stoga bi u bolesnika s vremenom udvostručenja PSA kraćim od 12 mjeseci trebalo razmišljati o agresivnijoj terapiji, uključujući i totalnu androgenu blokadu (51). Jedna zanimljiva retrospektivna studija Zagarsa na 269 bolesnika pokazala je da postterapijski PSA približno počinje rasti 4-5 godina prije klinički jasnog relapsa bolesti (52).

»Zlatni standard« vrijednosti PSA nakon terapije zračenjem raka prostate nije određen. Zbog činjenice da nakon zračenja ostaje anatomske intaktno tkivo prostate u svojem ležištu te da neke neklonogene stanice mogu nastaviti stvarati PSA, ne može se očekivati da vrijednost PSA padne na vrijednosti kao nakon radikalne operacije (<0,3 ng/mL). »Normalna« postiradijacijska vrijednost PSA može se definirati kao vrijednost povezana s dugotrajnim preživljenjem bez znakova bolesti (53). Kaplan je sa suradnicima opisao mate-

matičku metodu procjene relapsa bolesti u bolesnika liječenih radioterapijom temeljenu na apsolutnoj vrijednosti, stopi pada nakon definitivne terapije i kasnijeg porasta vrijednosti PSA (54, 55). Geist u svojoj analizi na 35 bolesnika liječenih radioterapijom navodi da, ako PSA nikada ne padne niže od 2 ng/mL ili ako poraste na više od 2 ng/mL nakon radioterapije te raste po stopi većoj od 1 ng/mL godišnje, postoji siguran znak značajne aktivnosti karcinoma (56). Nekoliko autora smatra da vrijednost PSA do 1 ng/mL nakon radikalne radioterapije indicira postiradijacijsku biokemijsku kontrolu bolesti i preživljenje bez bolesti (57-59).

Ostali čimbenici koji utječu na biokemijsku kontrolu bolesti svakako uključuju inicijalni stadij bolesti, Gleasonov zbroj, preterapijski TURP, postterapijski nadir PSA. U mnogim studijama gotovo se ne nalazi postiradijacijski porast PSA T1a tumora, dok se postotak bolesnika s biokemijskim relapsom bolesti penje na 30% kod T1b-c ili T2 tumora i čak 60% s T3 ili T4 tumorima. PSA nadir u uskoj je korelaciji s kasnijim biokemijskim neuspjehom. Ako je PSA nadir manji od 1 ng/mL, biokemijski se relaps nalazi u do 20% bolesnika, ako je PSA nadir između 1 i 2 ng/mL, u 50% bolesnika, ukoliko je između 2 i 4 ng/mL, u 60%, a u čak 70% bolesnika kod PSA nadira višeg od 4 ng/mL (60).

Američko društvo za terapijsku radiologiju i onkologiju (ASTRO) sponzoriralo je godine 1996. konferenciju na kojoj se pokušalo definirati biokemijski neuspjeh liječenja vanjskom radioterapijom (EBRT). ASTRO je tada definirao biokemijski (PSA) neuspjeh liječenja radikalnom vanjskom radioterapijom kao tri uzastopna porasta vrijednosti serumskog PSA nakon nadira. Ova definicija nije bila povezana s kliničkom progresijom ili preživljenjem, nego s bolesnicima kojima je potrebno započeti »salvage« hormonsku terapiju. Druga konsenzus konferencija koju su sponzorirali organizacija ASTRO i RTOG održana je u Phoenixu (Arizona, SAD) 21. siječnja 2005. kako bi se revidirala ASTRO definicija. Panel je preporučio slijedeću definiciju biokemijskog neuspjeha liječenja nakon vanjske radioterapije s hormonskom terapijom ili bez nje: porast serumskog PSA za najmanje 2 ng/mL u odnosu na nadir PSA (61).

8.3.1.10. Iradijacija bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima

Nekoliko radova sugerira da adjuvantna iradijacija ima koristan učinak na bolesnike s mikroskopskim metastazama u zdjeličnim limfnim čvorovima. Tehnike i doze su iste kao i doze opisane u liječenju zdjeličnih limfnih čvorova (45 Gy) s *boostom* na prostatu ili prostatičnu ložu.

Različiti autori izvješćuju o različitim rezultatima iradijacije zdjeličnih limfnih čvorova. S jedne strane, postoje pozitivne studije o iradijaciji zdjeličnih limfnih čvorova bolesnika s mikroskopskom metastatskom bolešću (62, 63-67). S druge pak strane, neki autori opisuju slabe ishode u bolesnika s metastazama u zdjeličnim limfnim čvorovima, čak i nakon adjuvantne radioterapije (8, 68, 69). Razlika u ovim rezultatima može biti povezana s proširenošću primarnog tumora prostate, parametra koji se ne spominje u većini publikacija. Zaključno, iradijacija posjeduje potencijal visoke lokalne tumorske kon-

trole u bolesnika s pozitivnim marginama, metastatskim zdjeličnim limfnim čvorovima, povišenom vrijednošću PSA nakon radikalne operacije i ima značajnu ulogu u liječenju ovih bolesnika s rakom prostate, premda se učinak na ukupno preživljenje mora i dalje procjenjivati.

8.3.1.11. Nuspojave radioterapije

Kao i svaka diferentna metoda liječenja tako i konvencionalna radioterapija ima neželjene učinke, koji mogu biti rani i kasni.

8.3.1.12. Rane nuspojave

Akutne nuspojave pojavljuju se tijekom i do 6 mjeseci nakon početka zračenja.

Simptomi akutnog proktitisa uključuju tenezme, rektalno krvarenje, bol i sluzavi iscjedak. Ovim se simptomima može pridružiti perinealna kožna reakcija i bol u perinealnoj regiji. Važno je da se stolica održava mekom, a od koristi mogu biti ostatne tvari u stolici. Kod učestalije stolice može koristiti loperamid, koji se daje u početku u niskoj dozi. Proktitis i analna bol mogu se liječiti steroidnim, lokalnim anestheticima u obliku supozitorija ili kreme. Proljev s nadutošću može indicirati oštećenje tankoga crijeva, posebice u bolesnika koji zrače čitavu zdjelicu. U tom slučaju koristan je loperamid uz oprez da se ne izazove konstipacija. Pacijenti s hemoroidima mogu razviti nelagodu ranije nego ostali pacijenti u kojih je potrebna agresivnija simptomatska terapija puno ranije (27).

Urinarni su simptomi rezultat kombinacije opstruktivnih i iritativnih simptoma prostate, obično na prethodno preegzistirajućem prostatizmu. Simptomi uključuju učestalo mokrenje, urgenciju, oslabljeni mlaz i rijetko hematuriju. Pacijenta treba savjetovati o dobroj hidraciji kako bi se spriječila iritacija mokraćnoga mjehura i infekcija, premda povećan unos tekućine može rezultirati učestalim mokrenjem. Infekcije urotrakta treba potvrditi urinokulturom. Učestalo mokrenje ili slabi mlaz mokraće kao rezultat pogoršanja prostatične opstrukcije može se ublažiti i poboljšati α -adrenergičkim blokatorima. Obični analgetici i spazmolitici mogu ublažiti dizuriju i simptome iritacije. Rijetko može nastupiti i akutna uroopstrukcija koja zahtijeva kateterizaciju. Suprapubični se kateteri lakše podnose od uretralnih katetera. Obvezno je unositi minimalno 2 000–2 500 mL tekućine na dan (27). Akutni urinarni i crijevni simptomi smiruju se unutar 12-18 tjedana.

Ostale akutne nuspojave uključuju eritem kože ili suhu deskvamaciju koja se liječi emolijencijama, a povremena vlažna deskvamacija zahtijeva hidrogel preparate kako bi se pospješilo cijeljenje (27).

Umor, letargija i gubitak pubične dlakavosti također su uobičajeni simptomi tijekom radioterapije (27).

Učestalost fatalnih komplikacija vanjske radioterapije raka prostate iznosi oko 0,2% (27).

8.3.1.13. Kasne nuspojave

Ukupna je incidencija kasnih urinarnih ili rektosigmoidnih teških sekvela oko 3–5%, a srednje teških 7–10%. Ako postoje kasni simptomi vezani uz crijeva, tada je važno rasvijetliti eventualni komorbiditet. Rektalno krvarenje zahtijeva sigmoidoskopiju. U oko 30% bolesnika gastrointestinalni simptomi nisu vezani uz radioterapiju (70). Teške kasne sekvele liječenja, kao što su perzistentni proktitis ili proktosigmoiditis s rektalnim krvarenjem i anemijom viđa se u 1-3% zračenih bolesnika (27).

MD Anderson studija eskalacije doze pokazala je rezultate vezane uz kasnu toksičnost radioterapije. U gotovo polovine bolesnika liječenih dozom od 70 Gy na prostatu razvit će se rektalne nuspojave unutar 6 godina od zračenja, i to prvoga stupnja koje ne treba liječiti ili drugog koji zahtijeva jednostavno ambulantno liječenje. Nuspojave trećega stupnja koje zahtijevaju hospitalizaciju ili manji kirurški zahvat opažene su u 1% bolesnika u istom razdoblju, dok one četvrtoga stupnja nisu opisane (27).

Jednostavni ambulantni pristup za proktitis i krvarenje zahtijeva kortikosteroidne klizme, iako je korist od takve terapije slaba. Klizme sukralfata mogu biti korisne, ali se teže apliciraju. Mogu se upotrebljavati omekšivači stolice, primjerice normakol. Vježbanje zdjeličnih mišića ili »treniranje« crijeva mogu spriječiti rektalno curenje. Učestale stolice mogu se spriječiti loperamidom. Značajni simptomi koji se ne mogu suzbiti spomenutim mjerama mogu se liječiti topičkom aplikacijom formalina, endoskopskom argonskom laserskom koagulacijom ili hiperbaričnom terapijom kisikom. Refraktorna kasna toksičnost rektuma u rijetkim slučajevima može zahtijevati kolostomu. Gastrointestinalni simptomi mogu se ublažiti prehranom s mnogo ostatnih vlakana, a bez masnoća ili jakih začina (27).

U prethodno spomenutoj studiji MD Anderson Cancer Centra u trećine bolesnika razvila se kasna toksičnost mokraćnoga mjehura 1. i 2. stupnja, a u manje od 2% razvila se toksičnost 3. stupnja dok 4. stupanj nije opisan (25).

Urinarni simptomi zahtijevaju urodinamske analize. Opstruktivni simptomi mogu se rješavati α -adrenergičkim antagonistima ili dilatacijom uretre kod striktura. Iritativni mjehur može se liječiti antikolinergicima (72).

Edem noge, skrotuma ili penisa ekstremno je rijedak pri samoj radioterapiji (<1%), dok je kod poslijeoperativne radioterapije ovisan o stupnju limfadenektomije i kreću se u rasponu od 10-30% (50).

Eretilna je disfunkcija značajna sekvela radioterapije koja utječe na kvalitetu života, posebice mlađih muškaraca, opisuje se u 14–50% pacijenata, ovisno o dobi i tehnikama zračenja. Važni su i pridruženi čimbenici koji mogu utjecati na erektilnu disfunkciju: psihološki čimbenici (stres, depresija), kardiovaskularne bolesti, ateroskleroza, dijabetes, bolesti živčanog sustava, antihipertenzivi, pretjerana konzumacija alkohola, hormonska terapija, smanjena razina testosterona, fibroza penisa, oštećenja pudendalnog ili simpatičkog živčanog sustava i okluzija krvnih žila penisa (27).

Neki muškarci mogu imati koristi ako se služe inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5. Početno se najčešće rabi sildenafil. Ukoliko je liječenje sildenafilom neučinkovito, može pomoći vardenafil. Tadalafil rezultira duljim zadržavanjem erekcije nego kod sildenafilila ili vadenafila i posljedično može rezultirati većim stupnjem spontane seksualne aktivnosti. Ostali lijekovi koji se mogu

upotrebljavati u slučajevima impotencije jesu prostaglandin E1 koji se aplicira intrauretralno ili intrakavernoznim injekcijama. Vakuumske su naprave alternativni oblik strategije liječenja erektilne impotencije (73).

Ekstremno je rijetka lumbosakralna pleksopatija, kod doza od 60 do 67,5 Gy na zdjelične tumore. Pacijenti se, u pravilu, tuže na slabost donjeg motor-nog neurona nogu u kombinaciji s gubitkom dubokih refleksa i fascikulacijama mišića, atoniju mokraćnoga mjehura, poremećaje rektalnog ili sfinktera mokraćnoga mjehura. Ovu je nuspojavu katkad teško razlučiti od pojave recidiva tumora u zdjelici. Osim simptoma, važnu ulogu imaju radiološke pretrage, elektromiografija i neurološka obradba (27).

Literatura

1. Freiha FS, Bagshaw MA: Carcinoma of the prostate: Results of postirradiation biopsy. *Prostate* 1984; 5:19-25.
2. Kramer SA, Cline WA Jr, Farnham R, et al. Prognosis of patients with stage D-1 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1981; 125:817-819.
3. Teh BS, Bastach MD, Mai WY, Butler EB, Wheeler TM. Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery. *Cancer J* 2003; 9:454-460.
4. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Path* 1993; 17:1252-1261.
5. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should entire seminal vesicle be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:686-697.
6. Lawton CA, Cox JD, Gilsch C, et al. Is long-term survival possible with external beam irradiation for stage D1 adenocarcinoma of the prostate? *Cancer* 1992; 69:2761-2766.
7. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al: Prognostic significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1818-1824.
8. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al: Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142:332-336.
9. Roach, Wallner K. Prostate cancer. In Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1998; 741-784.
10. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J. Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. *J Urol* 1979; 121:617-620.
11. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M, Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:1715-1719.
12. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2001; 167:1681-1686.
13. Fowler JE, Whitmore WF. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localised prostatic cancer. *Cancer* 1981; 47:2941-2945.
14. McDowell GC, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localised prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology* 1990; 35:476-782.
15. Low NN, Vijayakumar S, Rosenberg I et al: Beam `s eye view based prostate treatment planning: Is it useful? *Int J Radiat Biol Phys* 1990; 19:759-768.
16. Wilson LD, Ennis R, Percarpio B, et al: Location of the prostatic apex and its relationship to the ischial tuberosita. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:1133-1138.
17. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1097-1105.

18. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360:103-106.
19. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-3978.
20. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1243-1252.
21. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression of freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:11347-1140.
22. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:821-827.
23. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:943-955.
24. Lukka H, Hayter C, Warde P, et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localised prostate cancer. In: 45th Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2003; Salt Lake City, USA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; S126.
25. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:555-64.
26. Kupelian P, Thames H, Levy L, et al. Year of treatment as independent predictor of relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:795-9.
27. Perez CA. Prostate. In: Perez CA, Brady LW eds. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 1583-1694.
28. Cox JD, Kline RW: Do prostate biopsies 12 months or more after external irradiation for adenocarcinoma, stage III, predict long-term survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:299-303.
29. Crook J, Robertson S, Collin G, et al. Clinical relevance of transrectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:31-37.
30. Kuban DA, Schellhammer PF: Prognostic significance of post-irradiation prostate biopsies. *Oncology* 1993; 7:29-38.
31. Scardino PT: The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983; 1:243-252.
32. Freiha FS, Bagshaw MA: Carcinoma of the prostate: Results of postirradiation biopsy. *Prostate* 1984; 5:19-25.
33. Lai PP, Perez CA, Lockett MA: Prognostic significance of pelvic recurrence and distant metastases in prostate carcinoma following definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:423-430.
34. Schellhammer PF, Whitmore RB III, Kuban DA, et al: Morbidity and mortality of local failure after definitive therapy for prostate cancer. *J Urol* 1989; 41:567-571.
35. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999; 17:1155-1163.
36. Kupelian P, Levin H, Zippe C, et al: A contemporary series of external beam radiotherapy versus radical prostatectomy for localized prostate cancer: A single institution experience (Abstract). *J Urol* 1996; 155 (suppl):556A.
37. Gleason DF, Veteran Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, ed: *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977; pp 171-198.

38. Perez CA, Pilepich MV, Zivnuska F, et al: Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:523-531.
39. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF: Prostatic-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:307-316.
40. Fowler JE, Mills SE: Operable prostate carcinoma: Correlations among clinical stage, pathological stage, Gleason histological score and early disease-free survival. *J Urol* 1989; 133:49-52.
41. Foeler JE, Braswell NT, Pandey P, et al: Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. *J Urol* 1995; 153:1026-1031.
42. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA: Radiotherapy for prostatic cancer: Patient selection and the impact of local control. *Urology* 1994; 43:634-639.
43. Blute ML, Nativ O, Zincke H, et al: Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: Influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 1989; 142:1262-1265.
44. Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA: The correlation between the ASTRO consensus panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostatic cancer treated with external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:267-272.
45. Vijayakumar S, Quadri SF, Karison TG, et al: Localised prostate cancer: Use of serial prostate-specific antigen measurements during radiation therapy. *Radiology* 1992; 184:271-274.
46. Zagars GK, Sherman NE, Babaian RJ: Prostate-specific antigen: An important marker for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Cancer* 1993; 72:538-548.
47. Meek AG, Park TL, Oberman E, et al: A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:733-741.
48. Ritter M, Messing EM, Shanahan TG, et al: Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1208-1217.
49. Rusell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, et al: Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* 1991; 146:1046-1052.
50. Fijuh J, Chauvet B, Vincent P, et al: Serum prostate-specific antigen in monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiation therapy. *Radiother Oncol* 1992; 23:236-240.
51. Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, et al: Pretreatment prostate-specific antigen doubling time: Clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:549-553.
52. Zagars GK: Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994; 152:1786-1791.
53. Russell KJ, Biroleau MA: Current status of prostate-specific antigen in the radiotherapeutic management of prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3:154-168.
54. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA: A model of prostatic carcinoma tumor kinetics based on prostate specific antigen levels after radiation therapy. *Cancer* 1991; 68:400-405.
55. Kaplan ID, Prestidge FR, Cox RS, et al: Prostate specific antigen after irradiation for prostatic carcinoma. *J Urol* 1990; 144:1172-1175.
56. Geist RW: Reference range for prostate-specific antigen levels after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1995; 45:1016-1021.
57. Zeitman AL, Coen JJ, Dallow KC, et al: The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: An analysis of long term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:287-292.
58. Roach M III, Burton E, Kroll S, et al: 501 Men irradiated for clinically localized prostate cancer (1987-1995): Preliminary analysis of the experience at UCSF and affiliated facilities (Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (suppl 1):248.
59. Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP: The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: Steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol* 1993; 150:1856-1859.

60. Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, et al: Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:293-306.
61. Roach M III, Hanks G, Thames H, et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1274-1275.
62. Lange PH, Reddy PK, Medini E, et al: Radiation therapy as adjuvant treatment after radical prostatectomy. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988; 7:141-149.
63. Carter GE, Lieskovsky G, Skinner DG, et al: Results of local and/or systemic adjuvant therapy in the management of pathological stage C and d1 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 142:1266-1271.
64. Sidi AA, Lange PH: Adjuvant radiation therapy in patients upstaged to stage C or D1 disease after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1987; 13:238-241.
65. Lawton CA, Cox JD, Gilsch C, et al: Is long-term survival possible with external beam irradiation for stage D1 adenocarcinoma of the prostate? *Cancer* 1992; 69:2761-2766.
66. Cheng CWS, Bergstralh EJ, Zincke H: Stage D1 prostate cancer: A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer* 1993; 73:996-1004.
67. Whittington R, Malkowicz SB, Barnes MM, et al: Combined hormonal and radiation therapy for lymph node-positive prostate cancer. *Urology* 1995; 46:213-219.
68. Prout GR Jr, Heaney JA, Griffin P, et al: Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J Urol* 1980; 124:226-231.
69. Davidson PJT, Hop W, Kurth KH, et al: Progression in untreated carcinoma of the prostate metastatic to regional lymph nodes (stage T0 to 4, N1 to 3, M0, D1): European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1995; 154:2118-2122.
70. Andreyev H, Vlavianos P, Blake P, et al: Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: Role for the gastroenterologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1464-1471.
71. Pilepich MV, Asbell SO, Krall JM, et al: Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity: Analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1007-1012.
72. Kramer SA, Cline WA Jr, Farnham R, et al. Prognosis of patients with stage D-1 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1981; 125:817-819.
73. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, et al: Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. *Urology* 2003; 62:1103-1108.

8.3.2. Trodimenzionalna konformalna radioterapija

Mirko Šamija, Katarina Antunac

Konvencionalna se radioterapija za određivanje ciljnog volumena koristi dvodimenzionalnim dijaskopskim rentgenskim metodama (1). Kao orijentir služe kosti te kontrast koji se daje u mokraćni mjehur i završni dio debeloga crijeva. Konvencionalnom radioterapijom, radi poštede okolnih organa (prije svega mjehura i rektuma), može se aplicirati do 72 Gy. Iako nema randomiziranih studija koje bi izravno usporedile radikalnu prostatektomiju s radikalnim zračenjem, retrospektivne su analize pokazale da je konvencionalna radioterapija kao modalitet liječenja inferiorna radikalnoj prostatektomiji bolesnika s T1 i T2 stadijem raka prostate. Ako se doza zračenja povisi na više od 72 Gy, nema razlike u preživljenju bez biokemijskih znakova bolesti između bolesnika koji su zračeni i bolesnika u kojih je učinjena radikalna prostatektomija (2). Konformalna radioterapija štiteći organe od rizika, prije svega mjehur i rektum, omogućuje primjenu veće doze na ciljni volumen. Moguće je aplicirati dozu do 81 Gy, iako se najčešće primjenjuju doze od 74 do 76 Gy.

8.3.2.1. Indikacije za radikalnu radioterapiju

Prema smjernicama Europske udruge urologa iz 2008. (3), radikalna je radioterapija indicirana kod sljedećih stadija bolesti:

1. niski stupanj rizika: T1a-T2a, N0, M0, Gleasonov zbroj ≤ 6 , PSA < 10 ng/mL
Preporuka je aplicirati barem 72 Gy. Studija je pokazala da je preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti značajno više ako se aplicira doza veća od 72 Gy (4).
2. srednji stupanj rizika: T2b ili PSA 10-20 ng/mL ili GS 7
Brojne su studije pokazale značajan učinak na preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u bolesnika klasificiranih kao klinički stadij T1c-T3 kod doza od 76 do 81 Gy bez nuspojava gradusa 3 ili 4 (4, 5). Preporuka je u ove skupine bolesnika razmotriti povišenje doze sve do 80 Gy.
3. visok stupanj rizika: T2c ili GS >7 ili PSA > 20 ng/mL
Povećanje doze u ovoj skupini bolesnika poboljšava petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti, ali ne štiti od relapsa bolesti izvan zdjelice.
Preporuka je aplicirati dozu od 76 do 80 Gy.

8.3.2.2. Planiranje i provedba konformalne radioterapije

Kod konformalne radioterapije prostate služimo se CT-om zdjelice kako bismo što točnije odredili ciljni volumen: položaj prostate, sjemenih mjehurića i zdjeličnih limfnih čvorova kao struktura koje su ciljni volumen te mokraćnoga mjehura, rektuma i glavica femura kao organa koje želimo zaštititi. Kako bi se mogla provoditi konformalna radioterapija, nužno je da linearni akcelerator bude opremljen višelamelarnim kolimatorom koji može adekvatno oblikovati fotonski snop prema konturama ciljnog volumena. Tako polje zračenja nije kvadrat ili pravokutnik kao što je to slučaj pri konvencionalnom zračenju, već je oblika konture ciljnog volumena.

Termini kojima se služimo u konformalnoj radioterapiji jesu sljedeći:

1. GTV – *gross tumor volume* – čini sam tumor;
2. CTV – *clinical target volume* – volumen je koji želimo ozračiti. Ako tumor postoji (primarna radioterapija) CTV znači tumor (GTV) + sigurnosna zona kao područje rizika za mikroskopsku bolest. U najvećem broju slučajeva to je još 1 cm na GTV-u. Ukoliko je riječ o adjuvantnoj radioterapiji, CTV je ležište tumora.
3. PTV – *planning target volume* – predočuje CTV uz dodatak margine radi pomaka organa, pomicanja bolesnika, pogriješki pri namještanju bolesnika te polusjena snopa zračenja.

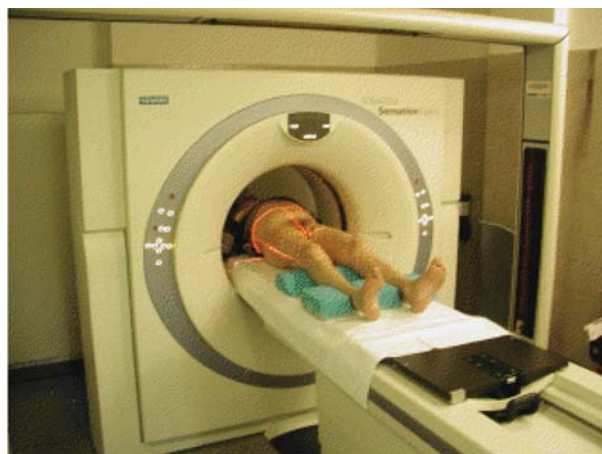
Priprema bolesnika za zračenje

Pri planiranju nužno je postaviti bolesnika u reproducibilan položaj. U pravilu ga se postavlja u položaj na leđima, na ravnoj podlozi, a noge se stavljaju u fiksatore (sl. 8-13.). Nužno je izbjeći puno debelo crijevo jer sadržaj debeloga crijeva širi stijenku rektuma i potiskuje crijevo, vezivno tkivo i prostatu prema naprijed, a to bi moglo dovesti do promašaja ciljnog volumena. Stoga

se bolesniku pola sata prije planiranja zračenja, kao i prije svakoga zračenja tijekom prva 4 tjedna radioterapije, daje klizma kako bi bolesnik 15-ak minuta prije početka zračenja ispraznio crijevo. Druga je mogućnost davanje laksativa dva puta na dan (npr. laktuloza ili gorka sol) kako prije početka planiranja, tako i tijekom prva 4 tjedna zračenja. Mokraćni mjehur treba biti udobno napunjen (*comfortably filled*). Ako je volumen mokraćnoga mjehura veći od 300 mL, povećava se pomicanje prostate, što također može dovesti do promašaja ciljnog volumena. Ukoliko je pak mjehur prazan vijuge tankoga crijeva upadnu u polje zračenja, a i veći volumen mjehura bude u polju zračenja te se ozrači više urotela. Jedna od mogućnosti postizanja udobno napunjenog mjehura jest da bolesnik sat vremena prije početka simulacije popije 750 mL vode, pomokri se 15 minuta prije početka simulacije, a neposredno prije početka simulacije popije 250 mL vode. Isti se postupak ponavlja prije svakoga zračenja. Za prikaz urotakta 10 minuta prije početka simulacije bolesniku se venski daje 100 mL kontrasta. Za prikaz debeloga crijeva bolesnik večer prije simulacije popije 500 mL gastrografina, a za prikaz vijuga tankoga crijeva popije 500 mL gastrografina na dan simulacije. Pri konturiranju ciljnog volumena kako bi se lakše prikazala sama prostata, posebno apeks koji je nejasan na CT-u, potrebno je služiti se MR-om.

Druga opcija simulacije je sljedeća: 30–45 minuta prije početka simulacije zračenja bolesnik se pomokri i popije oko pola litre vode. Naime, što je mokraćni mjehur ispunjeniji, to se u većoj mjeri nalazi izvan polja zračenja, odnosno manji je volumen mjehura unutar polja zračenja, što smanjuje rizik od nastanka nuspojava. Drugi je razlog reproducibilnost: bolesnik 30–45 minuta prije svakoga zračenja treba učiniti isto kako bi mokraćni mjehur bio jednako napunjen i, samim tim, u jednakoj mjeri izvan polja zračenja kao u trenutku simulacije. Potom se bolesnika postavi na stol CT simulatora u ležeći položaj na leđima. U mokraćnu se cijev uvede kateter, fiksira se balonom, a nakon toga se u kateter stavi oko 2 mL kontrasta. Na taj način kontrast dopre do spoja membranozne i prostatične uretre te nam služi kao orijentir pri određivanju donje granice GTV-a (apeks prostate). Potom se uvede tanki kateter u debelo crijevo kako bismo znali točni položaj rektuma; naime, ako je rektum potpuno prazan, stijenke kolabiraju, što otežava konturiranje.

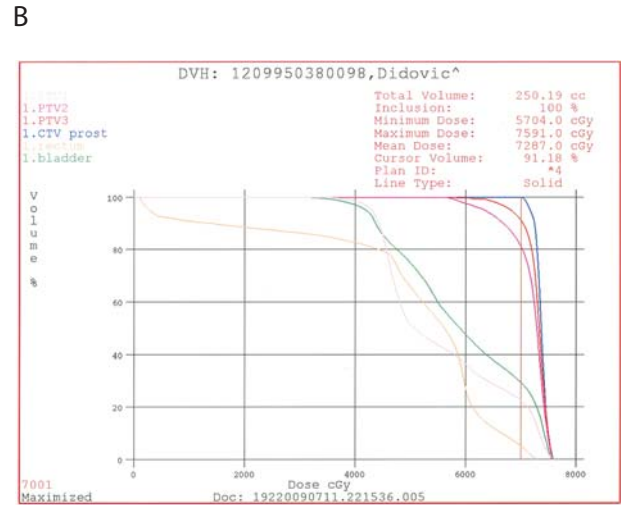
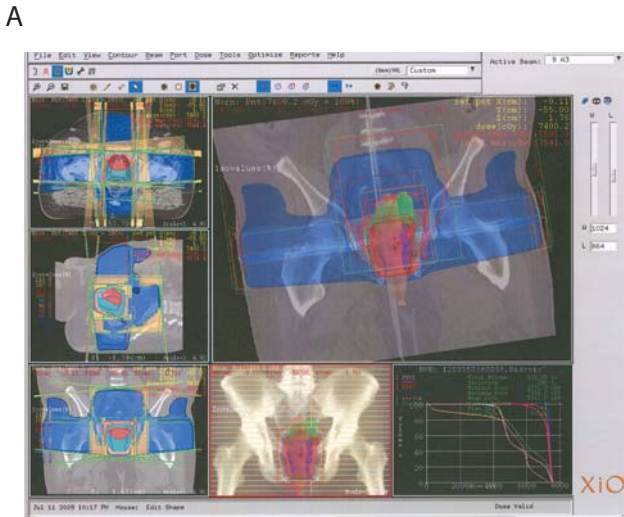
Potom se bolesniku fiksiraju potkoljenice podmetačima i na 3 mjesta koja odgovaraju položaju lasera u 3 ravnine zalijepe se kuglice-markeri koji se vide na CT-u te se napravi CT zdjelice. Skenira se područje od umbilikusa do skrotuma; dovoljan je razmak među slojevima od 5 mm, a od gornjeg ruba glavica femura do donjeg ruba sjednih kostiju razmak među slojevima treba iznositi 2 mm. Nužno je provjeriti da su sva tri markera vidljiva na istome sloju CT-a. Zatim se bolesnika tetovira na sjecištima lasera, odnosno na točkama čiji je spoj privremeni izocentar. Privremeni se izocentar postavlja blizu središta prostate: u središnjoj liniji, oko 5 cm iza simfize. Bolesniku se nakon završetka CT simulacije izvade kateteri.



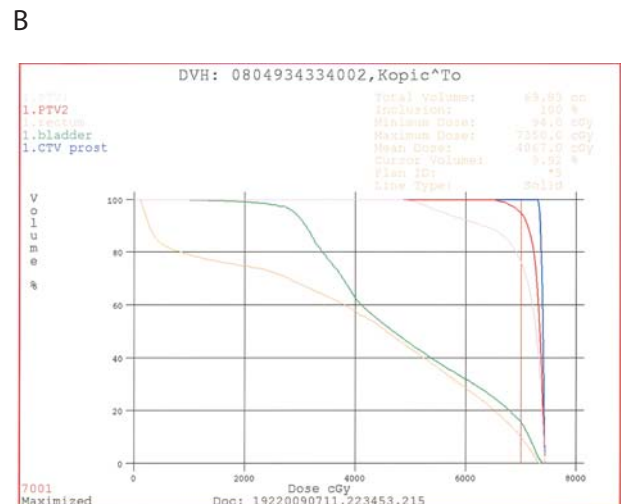
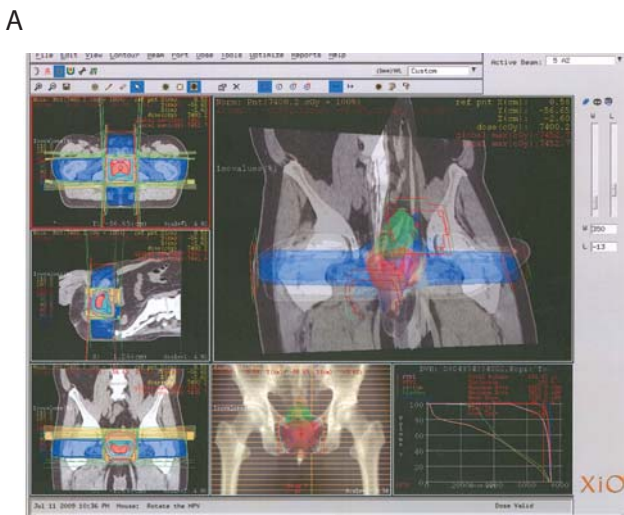
Slika 8-13. Položaj i imobilizacija bolesnika pri simulaciji na CT simulatoru.

MOLIM NOVU SLIKU; OVA NIJE DOBRE REZOLUCIJE

Sljedeći je korak izradba plana koji podrazumijeva konturiranje ciljnog volumena u koji ulazi prostata te, ako postoji indikacija, sjemeni mjehurići i zdjelični limfni čvorovi (sl. 8-14., 8-15.). Kako donja granica prostate (apeks) nije uvijek jasno vidljiva na CT-u, kao donju granicu ciljnog volumena uzimamo 1 cm iznad kontrasta, tj. spoja membranozne i prostatične uretre. Druga je



Slika 8-14. A – prikaz volumena i rizičnih organa radikalne konformalne radioterapije u bolesnika s tumorom prostate, stadija T2cNxMx, u kojeg je prijeterapijska vrijednost PSA iznosila 9,33 ng/mL, a učinjenom se biopsijom verificirao adenokarcinom, Gleasonov zbroj 3 + 5 (cilindri 7/10); PTV 1 (prostata + sjemeni mjehurići + 1 cm margine); PTV 2 (prostata + 1 cm margine). Na PTV1 aplicirano je 54 Gy a na PTV 2 74 Gy; **B**– doza zračenja rizičnih organa (rektum i mokraćni mjehur) može se vidjeti iz dozo-volumnog histograma. Maksimalno dopuštena doza na rektum iznosi 60 Gy.



Slika 8-15. A – prikaz volumena i rizičnih organa kod radikalne konformalne radioterapije u bolesnika s tumorom prostate, stadija T3aNxMx, kod kojeg je prijeterapijska vrijednost PSA iznosila 30 ng/mL, a učinjenom biopsijom verificirao se adenokarcinom prostate, Gleasonova zbroja 4 + 3 (cilindri 10/10); PTV 1 (prostata, sjemeni mjehurići, limfni čvorovi + 1 cm margine); PTV 2 (prostata, sjemeni mjehurići + 1 cm margine); PTV 3 (prostata + 1 cm margine). Na PTV 1 aplicirano je 46 Gy, na PTV 2 54 Gy, a na PTV 3 74 Gy; **B** – Dozo-volumni histogram istog bolesnika. Može se vidjeti koju dozu primaju rizični organi (rektum i mokraćni mjehur).

mogućnost primjena MRI-a snimljenog vanjskom zavojnicom jer endorektalna zavojnica pomakne debelo crijevo pa je takav prikaz nesiguran kao pomoć pri konturiranju. Ako je MRI napravljen na ravnoj podlozi u položaju CT simulacije, moguće je na radnoj stanici provesti fuziju MR-a i CT-a. U suprotnom, MR snimke se postavljaju na megatoskop (sl. 8-14.).

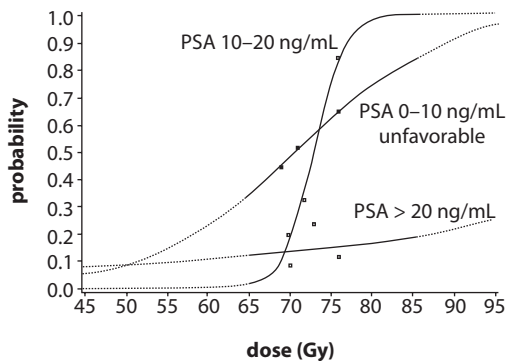
Također se iskonturiraju rizični organi: rektum, mokraćni mjehur te glavice femura. Da bismo dobili PTV, doda se margina od 1 cm na CTV-u u svim smjerovima, osim posteriorno, gdje se, radi bolje zaštite rektuma, a imajući u vidu minimalan pomak prostate prema natrag, može dodati i manja margina od 5 do 7 mm.

Potom medicinski fizičar pristupa izradbi plana imajući u vidu dozu koja se želi dati na ciljni volumen, kao i toleranciju organa koje se želi zaštititi. Standardni 3D plan sastoji se od 6 polja: 2 lateralna, 2 prednja i 2 kosa. Oko PTV-a otvore se lamele 5–6 mm aksijalno radi učinka preklapanja snopova dok se iznad i ispod doda margina od 1 cm. Osim ovog načina, često se 3D plan radi s 4 polja (»box« tehnika). Doza zračenja koju primi određeni volumen rizičnog organa iščitava se iz krivulja dozno volumnog histograma koja se izradi za rektum, mokraćni mjehur te glavice femura. Za plan od 6 polja otprilike pola doze na izocentar daje se lateralnim poljima, a ostatak prednjim i kosim poljima kako bi se dobila uniformna doza na PTV-u bez vrućih točaka na rektalnoj stijenci. Maksimalna dopuštena doza na glavice femura iznosi 68 Gy, na debelo crijevo 60 Gy, a na tanko crijevo 50 Gy (6). Po izradbi plana potrebno je učiniti pomak izocentra, nakon čega bolesnik dobiva crtež na koži koji zapravo označuje položaj lasera.

Kontrola kvalitete

S obzirom na visoke doze zračenja koje se apliciraju, nužno je kontrolirati položaj bolesnika kako bismo bili sigurni da se navedena doza aplicira upravo na ciljni volumen te da su rizični organi pošteđeni. Uobičajeni način provjere bolesnikova položaja, tzv. *portal imaging* provodi se na linearnom akceleratoru na kojem će se bolesnik zračiti, a kao orijentir uzimaju se kosti. Međutim, imajući u vidu micanje prostate unutar koštanog okvira, smatra se da kosti ne mogu služiti kao dobar orijentir za kontrolu ciljnog volumena te se primjenjuju i druge metode. Jedna od opcija jest postavljanje markera izrađenih od zrnaca zlata u samu prostatu koji onda, umjesto kostiju, služe kao točan orijentir pri provjeri kontrole. Preporuka je takvu kontrolu provoditi prva 4 dana zračenja svaki dan, a potom jednom na tjedan. Druga je opcija da se pri izradbi plana kao margina za PTV uzme 1 cm na CTV-u u svim smjerovima. Potom se prvih 6 dana zračenja prije samog početka zračenja radi kilovoltazni CT na kojem se iznova konturiraju CTV i rektum te izračuna prosječan položaj CTV-a i rektuma. Na osnovi izračuna doda se nova margina od 7 mm na CTV-u te izvede replaniranje. Daljnje se kontrole rade jednom tjedno.

Samo se zračenje provodi 5 dana u tjednu, dakle svakim danom, osim subote i nedjelje, najčešće dnevnim dozama od 2 Gy.



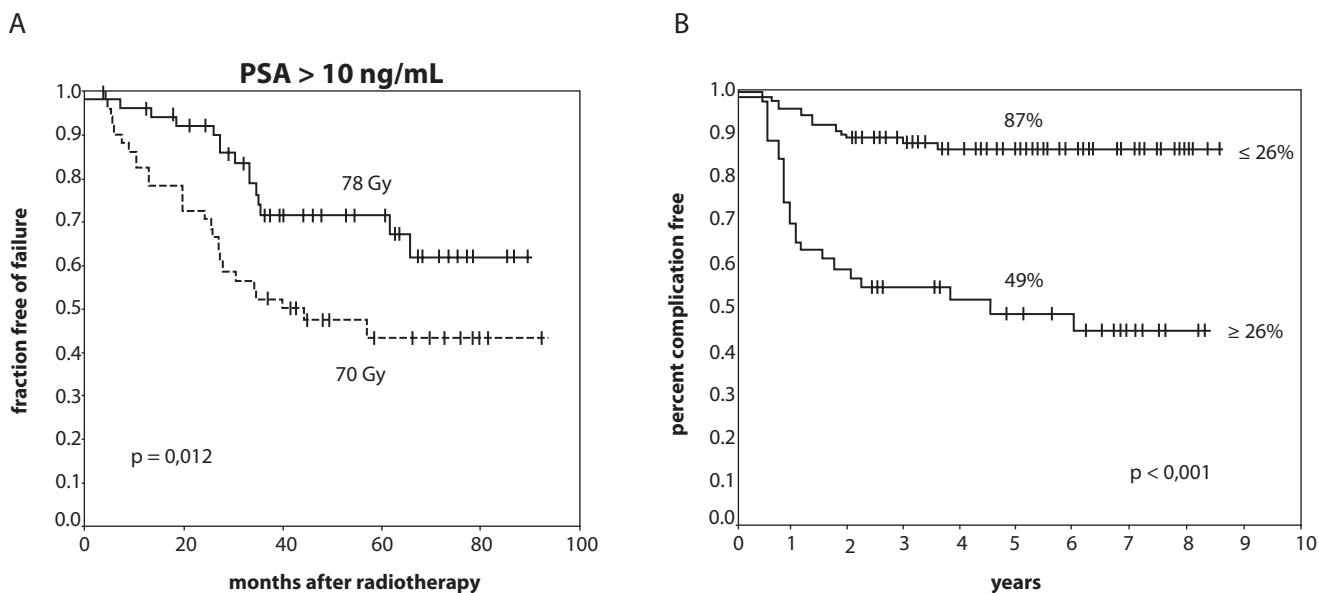
Slika 8-16. Krivulja doza-činak (prikazana u međusobnoj ovisnosti o vrijednosti PSA).

8.3.2.3. Učinak povišenja doze u bolesnika s lokaliziranom bolešću

Opravljanje za povišenja doze zračenja aplicirane na prostatu leži u činjenici da se lokalna kontrola bolesti smanjuje povećanjem veličine tumora, stadija bolesti, gradusa te prijetepijskih vrijednosti PSA (sl. 8-16.). Tako se kod T1 bolesti lokalni recidiv tijekom 10 godina praćenja pojavljuje u 4-8%, kod T2 bolesti u 17-29%, a kod T3 bolesti u 19-31% bolesnika. Također je primijećeno da 2 godine i više nakon završetka zračenja, u određenog broja bolesnika, biopsija prostate pokaže rezidualni aktivni tumor. Lokalni recidiv i perzistencija bolesti povezani su s razvojem metastatske bolesti koja se u bolesnika s lokalnim recidivom razvija kasno, što sugerira na njezino podrijetlo iz lokalnog recidiva.

Pregled studija

Studija provedena u MD Anderson Cancer centru uključila je 301 bolesnika s karcinomom prostate stadija T1b-T3. Stotinu pedeset bolesnika primilo je 70 Gy konvencionalno, a 151 bolesnik 78 Gy (konvencionalno + 3D *boost* na prostatu), (sl. 8-17.). Nakon medijana praćenja od 8,7 godina, preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je 78% u skupini koja je primila 78 Gy u odnosu na 59% u skupini koja je primila 70 Gy ($p = 0,004$). Značajna prednost povišenja doze zabilježena je u skupini bolesnika u kojih je prijetepijski PSA iznosio više od 10 ng/mL; preživljenje bez biokemijskih



Slika 8-17. A – preživljenje bez znakova bolesti s predterapijskim vrijednostima PSA > 10 ng/mL. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine; u jednoj je aplicirano 78 Gy konformalnom radioterapijom, a u drugoj 70 Gy konvencionalnom radioterapijom; B – nepostojanje 2. stupnja ili većega kasnog oštećenja rektuma u bolesnika sa ≤ 26% prema 26% uključenog volumena rektuma kod kojih je aplicirano ≥ 70 Gy.

znakova bolesti iznosilo je 78% u skupini koja je primila 78 Gy u odnosu na 39% u skupini koja je primila 70 Gy ($p = 0,014$). U skupini koja je primila 70 Gy dvostruko je više bolesnika umrlo od raka prostate ili je imalo kliničke znakove bolesti. Gastrointestinalna toksičnost 2. ili višeg stupnja bila je dvostruko češća u skupini koja je primila 78Gy (26% prema 13%), a urogenitalna toksičnosti 2. ili višeg stupnja nije bila statistički značajno češća u skupini koja je primila višu dozu (13% prema 8%). Zaključak je studije da umjereno povišenje doze poboljšava kako preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti, tako i preživljenje bez kliničkih znakova progresije, a najveći je benefit opažen u bolesnika čiji je prijeterapijski PSA bio viši od 10 ng/mL (7, 8, 9).

Dearnaley i suradnici proveli su pilot-studiju povećanja doze u 126 bolesnika s rakom prostate stadija T1c-T3. Ciljni je volumen bila prostata i baza sjemenih mjehurića ili cijeli sjemeni mjehurići, ovisno o riziku od njihova zahvaćanja. Nakon 3-6 mjeseci androgene supresije randomizirani su u skupinu koja je primila 64 Gy te u skupinu koja je primila 74 Gy (10 Gy *boost* na prostatu). Unutar svake skupine provedena je randomizacija na podskupinu u odnosu na marginu oko CTV-a: 1 prema 1,5 cm. Pokazan je benefit glede preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti za skupinu koja je primila 74 Gy koji međutim nije bio statistički značajan (71% prema 59%). U skupini koja je primila 74 Gy bila su 23 recidiva u odnosu na 33 recidiva u skupini koja je primila 64 Gy ($p = 0,1$). Nije pokazana razlika u kontroli bolesti s obzirom na marginu od 1,5 cm u odnosu na marginu od 1 cm (67% prema 63%). Bilo je statistički značajno više akutnih nuspojava vezanih uz mokraćni mjehur u skupini koja je primila 74 Gy ($p = 0,006$), a u skupini u koje je margina iznosila 1,5 cm bilo je više akutnih nuspojava vezanih i uz mokraćni mjehur ($p = 0,002$) i uz debelo crijevo ($p = 0,05$). Zamijećena je veća učestalost kasnih nuspojava vezanih uz debelo crijevo u skupini koja je primila 74 Gy ($p = 0,02$) te u skupini u koje je margina iznosila 1,5 cm ($p = 0,05$) unutar 2 godine od randomizacije. Nije bilo razlike u učestalosti kasnih nuspojava vezanih uz mokraćni mjehur među skupinama. Zaključak je studije da porast doze na 74 Gy može poboljšati dugogodišnju kontrolu PSA dok margina od 1,5 cm nema učinka na kontrolu bolesti, a povećava učestalost akutnih nuspojava vezanih uz mokraćni mjehur i debelo crijevo (10).

MRC RT01 studija Dearnaleya i suradnika uključila je 843 bolesnika s lokaliziranim rakom prostate u kojih je neoadjuvantno provedena androgena supresija. Četrsto dvadeset dva bolesnika primila su 74 Gy, a 421 bolesnik 64 Gy. Nakon 5 godina praćenja HR (*hasard ratio*) za preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosio je 0,67 (HR = 0,67; $p = 0,0007$). Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je 71% u skupini koja je primila 74 Gy, a 60% u skupini koja je primila 64 Gy. HR za preživljenje bez kliničkih znakova bolesti iznosio je (HR = 0,69; $p = 0,064$), za lokalnu kontrolu 0,65 (HR = 0,65; $p = 0,16$) za razdoblje bez »salvage« androgene supresije 0,78 (HR = 0,78; $p = 0,12$), a za preživljenje bez metastaza (HR = 0,74, $p = 0,21$). Glede nuspojava, HR za kasne nuspojave vezane uz rektum iznosio je 1,47 prema RTOG skali. Unutar 5 godina od početka terapije kasne nuspojave vezane uz rektum pojavile su se u 33% bolesnika koji su primili 74 Gy te u 24% bolesnika koji su primili 64 Gy. HR za kasne nuspojave vezane uz mokraćni mjehur iznosio je 1,36 prema RTOG skali. Zaključak je da povećanje doze

zračenja u kombinaciji s neoadjuvantnom supresijom androgena jest klinički vrijedna opcija što se tiče boljeg preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti, smanjene potrebe za »salvage« supresijom androgena i, nažalost, veće učestalosti kasnih nuspojava (11).

Zietman i suradnici randomizirali su 393 bolesnika stadija T1b-T2b čije su prijeterapijske vrijednosti PSA bile niže od 15 ng/mL. Bolesnici su primili *boost* na prostatu protonima od 19,8 ili 28,8 GyE, a potom 50,4 Gy fotonima na veći volumen. Nakon 5,5 godina praćenja pokazano je značajno manje biokemijskog relapsa u skupini koja je dobila 79,2 GyE u odnosu na skupinu koja je primila 70,2 GyE; preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je 80% u skupini koje je primila 79,2 GyE u odnosu na 61% u skupini koja je primila 70,2 GyE, što znači redukciju rizika za nastanak biokemijskog recidiva od 49%. Jasan benefit povišenja doze opažen je u skupini bolesnika s niskim rizikom (PSA < 10 ng/mL, stadij ≤ T2a te GS < 6); redukcija rizika za nastanak biokemijskog recidiva iznosila je 51% u bolesnika koji su primili višu dozu. Također je opažen benefit u skupine bolesnika srednjeg rizika (7, 12).

Peeters i suradnici su randomizirali 669 bolesnika s karcinomom prostate stadija T1-4 u skupinu koja je primila 78 Gy te skupinu koja je primila 68 Gy. Uzorak je stratificiran s obzirom na dob te primjenu neoadjuvantne hormonske terapije. Petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je 64% za skupinu koja je primila 78 Gy u odnosu na 54% za skupinu koja je primila 68 Gy ($p = 0,02$). U analizi podskupina razlika je bila primijećena za skupinu bolesnika sa srednjim rizikom, ali ne i u bolesnika u skupini niskog rizika. Nije bilo razlike u ukupnome preživljenju s obzirom na apliciranu dozu. Također nije bilo razlike u kasnim nuspojavama vezanima uz urogenitalni te gastrointestinalni trakt. Nakon medijana praćenja od 70 mjeseci, sedmogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti prema ASTRO definiciji iznosilo je 54% za skupinu koja je primila 78 Gy, a 47% za skupinu koja je primila 68 Gy ($p = 0,04$), te, prema Phoenix definiciji, 56% naprama 45% ($p = 0,03$). Nisu opažene razlike u preživljenju bez kliničkih znakova bolesti kao ni u ukupnome preživljenju. Incidencija kasnih nuspojava vezanih uz debelo crijevo bila je veća u skupini koja je primila 78 Gy (35% prema 25%, $p = 0,04$) (7, 13, 14).

Kupelian i suradnici analizirali su rezultate zračenja 919 bolesnika s rakom prostate stadija T1-T3. Petsto pedeset dva bolesnika primila su manje od 72 Gy (medijan 68,4 Gy), 215 bolesnika 72-82 Gy (medijan 78 Gy), a 152 bolesnika više od 82 Gy (medijan 83 Gy). Medijan praćenja iznosio je 97 mjeseci za sve skupine bolesnika. Stopa lokalnog recidiva nakon 10 i 15 godina praćenja za sve skupine iznosila je 6 i 13%, a nakon 7 godina praćenja iznosila je, po skupinama, 6%, 2% i 2% ($p = 0,012$). Stopa udaljenih metastaza nakon 10 i 15 godina praćenja za sve skupine iznosila je 10 i 17%, a nakon 7 godina praćenja 9%, 6% i 1% ($p = 0,008$). Prema rezultatima multivarijantne analize neovisni prognostički čimbenici za nastanak metastatske bolesti bili su T-stadij ($p < 0,001$), Gleasonov zbroj ($p < 0,001$) i doza zračenja ($p = 0,018$). Neovisni prognostički čimbenici za nastanak lokalnog recidiva bili su Gleasonov zbroj ($p = 0,009$) i doza zračenja ($p = 0,004$). Rezultati ove studije pokazali su jasnu povezanost između više doze zračenja i nižih stopa lokalnog recidiva i udaljenih metastaza (15).

Eade i suradnici analizirali su 1 530 bolesnika s rakom prostate zračenih u razdoblju od 1989. do 2002. godine. Bolesnici su podijeljeni u 4 skupine: 43 bolesnika primila su dozu manju od 70 Gy, 552 bolesnika 70-74,9 Gy, 568 bolesnika 75-79,9 Gy, a 361 bolesnik dozu više od 80 Gy. Praćeno je petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti (prema ASTRO i Phoenix definiciji) i preživljenje bez metastaza. Petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je, po skupinama, 60%, 68%, 76% te 84 % (ASTRO definicija), odnosno 70%, 81%, 83% te 89% prema Phoenix definiciji biokemijskog relapsa. Petogodišnje preživljenje bez udaljenih presadnica iznosilo je 96%, 97%, 99% i 98%, a desetogodišnje preživljenje bez udaljenih metastaza 93%, 93%, 95% i 96%. Pokazan je benefit povišenja doze na više od 80 Gy (16).

Studija koja je proučavala učinak povećanja doze provedena u Fox Chase Cancer Centre uključila je 839 bolesnika koji su konformalno zračeni dozama od 63 do 84 Gy, a bez hormonske terapije. Multivarijantna je analiza pokazala da su neovisni prediktivni čimbenici rizika za nastanak biokemijskog relapsa doza zračenja, prijetepijski PSA, GS te T-stadij bolesti. Skupina u koje je GS bio 7 ili više, a vrijednosti PSA <10 ng/mL, te skupina bolesnika s vrijednostima PSA između 10 i 19,9 ng/mL imale su najveću dobrobit od povećanja doze zračenja. U skupini s $GS \geq 7$ te PSA < 10 ng/mL, stopa petogodišnjega biokemijskog recidiva iznosila je 50% za bolesnike u kojih je aplicirano manje od 76 Gy u odnosu na 17% u bolesnika kojima je dana doza veća od 76 Gy ($p = 0,006$). U skupini s vrijednostima PSA između 10 i 19,9 ng/mL, stope petogodišnjega biokemijskog recidiva iznosile su 76% za dozu manju od 72 Gy, 35% za doze od 72 do 75,9 Gy, te 21% za doze veće od 76 Gy ($p < 0,0001$). U bolesnika s GS-om manjim od 6 te vrijednostima PSA nižima od 10 ili višima od 20, nije pokazan pozitivan učinak povećanja doze (17, 18).

8.3.2.4. Usporedba učinka radikalne radioterapije i radikalne prostatektomije

Iako nema randomiziranih istraživanja koja su izravno usporedila učinak radikalne radioterapije i radikalne prostatektomije, u literaturi se može naći retrospektivnih nerandomiziranih usporedbi.

Kupelian i suradnici proveli su retrospektivnu analizu bolesnika s ranim rakom prostate liječenih na klinici u Clevelandu između 1990. i 1998. godine. U 1 054 bolesnika bila je provedena radikalna prostatektomija, a u 628 bolesnika radikalno zračenje. Bolesnici koji su operirani bili su mlađi, s nižim GS-om i prijetepijskim PSA te ranijim stadijima bolesti u odnosu na bolesnike u kojih je provedena primarna radioterapija. Osmogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosilo je 72% za skupinu u koje je provedena radikalna prostatektomija, a 70% za skupinu koja je primarno zračena ($p = 0,01$). Multivarijantna je analiza pokazala da su stadij bolesti, GS, prijetepijski PSA te primjena neoadjuvantne terapije neovisni prognostički čimbenici relapsa bolesti, dok sam modalitet liječenja (operacija *vs.* zračenje) nije imao učinka na vjerojatnost relapsa. U bolesnika s povoljnim pokazateljima koji su primili 72 Gy ili više nije bilo razlike u osmogodišnjem preživljenju bez znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji su operirani. Također je pokazan benefit u osmogodišnjem preživljenju bez znakova bolesti u skupini bolesnika s

povoljnim prognostičkim pokazateljima koji su primili 72 Gy i više u odnosu na bolesnike iste skupine u kojih je primijenjena niža doza zračenja (7, 19) (sl. 8-17.).

Često se naglašava kako su rezultati radioterapije ekvivalentni rezultatima prostatektomije tijekom prvih 10 godina praćenja, a da nakon toga dolazi do značajnog smanjenja preživljenja bez znakova bolesti, kao i ukupnog preživljenja u zračenih bolesnika. Nužno je, međutim, napomenuti i pitanje selekcije bolesnika po dobi jer se u mlađih bolesnika češće provodi radikalna prostatektomija tako da su kohorte operiranih bolesnika, u pravilu, mlađe od kohorti zračenih bolesnika. Isto tako unutar kohorti zračenih bolesnika postoje i oni s mikroskopski pozitivnim limfnim čvorovima zdjelice koje je nemoguće dokazati dok se iz kohorti operiranih bolesnika isključuju iz praćenja oni u kojih je patohistološki dokazana infiltracija limfnih čvorova (7).

8.3.2.5. Zračenje zdjeličnih limfnih čvorova

Prostata se drenira u vanjske ilijakalne (vrh prostate), presakralne (stražnji put), unutarnje ilijakalne (lateralni put), zajedničke ilijakalne i retroperitonealne limfne čvorove.

Indikacije za procjenu sekundarizama limfnih čvorova jesu PSA viši od 20, GS 7 ili više, te T2b stadij tumora. Kao dijagnostičke metode služe CT ili MR zdjelice. Smatraju se pozitivnima ovalni čvorovi čija je kraća dimenzija dulja od 10 mm te okrugli limfni čvorovi veći od 8 mm. Također se može napraviti PET kolinom (obilježen s C-11 ili F-18). Ako se limfni čvorovi pokažu pozitivnima jednom od navedenih metoda, preporuka je provesti dijagnostičku zdjeličnu limfadenektomiju. Odstranjuju se vanjski ilijakalni te opturatorni limfni čvorovi.

Rizik od zahvaćanja čvorova može se odrediti s pomoću Partinovih tablica ili nomograma, kao i s pomoću Roachove formule:

$$\text{rizik od zahvaćanja zdjeličnih limfnih čvorova} = 2/3\text{PSA} + (\text{GS}-6) \times 10.$$

Ako je tako izračunan rizik od zahvaćanja zdjeličnih limfnih čvorova veći od 10%, također se preporučuje provesti dijagnostičku zdjeličnu limfadenektomiju.

Brojne studije ispitivale su korist od zračenja zdjeličnih limfnih čvorova, međutim, uglavnom se radi o retrospektivnim studijama provedenima u vrijeme kada se PSA nije određivao. Razlog za zračenje limfnih čvorova zdjelice bila bi činjenica da velik broj bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorom prostate ima okultne metastaze u limfnim čvorovima. Ako se rak prostate širi preko limfnih čvorova u druga sijela, treba očekivati da će elektivno zračenje zdjeličnih limfnih čvorova imati učinak na preživljenje bez znakova bolesti te na ukupno preživljenje. Međutim, ako je zahvaćenost limfnih čvorova tumorom tek prognostički čimbenik nastanka udaljenih metastaza, a ne prva brana širenju bolesti, ne treba očekivati velik doprinos od zračenja zdjelice (20).

Retrospektivna studija Ploysongsanga i suradnika pokazala je korist od zračenja cijele zdjelice u bolesnika s rakom prostate. Rađena je usporedba 126 bolesnika u kojih je provedeno konvencionalno zračenje zdjelice (46-50 Gy), a potom *boost* na prostatu (20 Gy) s povijesnom skupinom od 116 bolesnika u kojih je provedeno samo zračenje prostate (70-75 Gy). Pokazano je značajno bolje petogodišnje preživljenje u skupini u koje je zračena zdjelica, i to u boles-

nika T3 stadija bolesti (72% prema 40%, $p = 0,0004$) i T2 stadija bolesti (92% prema 70%, $p = 0,025$). Nije pokazan pozitivan učinak u bolesnika stadija T1b,c. Preživljenje bez znakova bolesti bilo je statistički bolje u skupini u koje je provedeno zračenje cijele zdjelice, ali samo u bolesnika s dobro i umjereno diferenciranim tumorom (63% prema 45%, $p = 0,0228$). Lokalna kontrola bolesti bila je bolja u skupini u koje je provedeno zračenje cijele zdjelice, ali samo u bolesnika stadija bolesti T3 (stopa lokalnog recidiva 16% prema 34%, $p = 0,0172$). U eksperimentalnoj je skupini bilo više ranih nuspojava (61% prema 41%, $p = 0,0022$), međutim, nije pokazana razlika u učestalosti kasnih nuspojava među skupinama (21).

RTOG 77-06 studija uključila je 445 bolesnika stadija T1b-T2 u kojih je isključeno tumorsko zahvaćanje zdjelčnih limfnih čvorova bilo limfangiografijom bilo laparotomijom. Randomizirani su u skupinu u kojoj je provedeno zračenje cijele zdjelice (45 Gy) uz *boost* na prostatu (20 Gy), te u skupinu u kojoj je provedeno samo zračenje prostate (65 Gy). Nije pokazana statistički značajna razlika među skupinama glede ukupnog preživljenja, lokalnog recidiva, udaljenih metastaza ili preživljenja bez znakova bolesti. Petogodišnje ukupno preživljenje iznosilo je 80% za skupinu bolesnika u kojih je provedeno zračenje zdjelice te 78% za kontrolnu skupinu. Bitno je napomenuti da su zabilježena odstupanja od protokola; tako je u 42% bolesnika zračena samo prostata doзом većom od 70 Gy, dok je u 27% bolesnika zračena i zdjelica. Polje zračenja prostate bilo je dimenzija 9×9 ili 10×10 cm, što znači da je dio zdjelčnih limfnih čvorova ipak bio u polju zračenja. Osim toga, radilo se o bolesnicima u kojih je, s obzirom na provedenu dijagnostiku, rizik od zahvaćanja limfnih čvorova tumorom bio minimalan (20, 22, 23).

RTOG 9413 studija uključila je 1 323 bolesnika stadija T2c-4 u kojih je GS bio 6 ili veći, PSA manji od 100, a sukladno nomogramu, rizik od zahvaćanja zdjelčnih limfnih čvorova veći od 15%. Randomizirani su u skupinu u kojoj je zračena samo prostata i u onu u kojoj je provedeno i zračenje zdjelčnih limfnih čvorova. Unutar svake skupine bolesnici su podrandomizirani na skupinu koja je 4 mjeseca primala neoadjuvantnu i konkomitantnu hormonsku terapiju i onu koja je 4 mjeseca primala adjuvantnu hormonsku terapiju. Na zdjelicu je aplicirano 50,4 Gy, a na prostatu 70,2 Gy u frakcijama po 180 cGy. Primarni cilj studije bio je odrediti preživljenje bez znakova bolesti, a kao događaji smatrali su se prvi znak lokalne ili regionalne progresije, udaljene bolesti, biokemijski relaps ili smrt od bilo kojeg uzroka. Nakon medijana od 59,5 mjeseci četverogodišnje preživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 54,2% za skupinu u koje je provedeno zračenje zdjelice te 47% za skupinu u koje je zračena samo prostata ($p = 0,022$). Nije bilo značajne razlike u ukupnome preživljenju (84,7% prema 84,3%, $p = 0,94$) s obzirom na ciljni volumen. Najbolji su rezultati opaženi u skupini koja je uz zračenje cijele zdjelice primala neoadjuvantnu hormonsku terapiju: četverogodišnje preživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 59,6%, u preostalim skupinama 44% (zračenje prostate + neoadjuvantna hormonska terapija), 49% (cijela zdjelica + adjuvantna hormonska terapija) te 50% (zračenje prostate + adjuvantna hormonska terapija), $p = 0,008$. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti ranih i kasnih urogenitalnih nuspojava među skupinama (3% prema 4% te 2% prema 2%), ali je zamijećen trend prema većoj učestalosti ranih i kasnih gastrointestinalnih nuspojava u skupini u koje je zračena i zdjelica (2% prema 1% te 1,7% prema 0,6%). Su-

banaliza je pokazala da je u bolesnika u kojih je zračena samo prostata preživljenje bez znakova bolesti iznosilo 40%, u bolesnika u kojih je zdjelica zračena malim poljem (*mini pelvic*) 48%, a u bolesnika u kojih je zračena cijela zdjelica 60% ($p = 0,0023$). *Mini pelvic* poljem smatralo se polje veće od 10×11 cm. Učestalost kasnih nuspojava gradusa 3 iznosila je, redom, 4,5%, 1,5% te 0% ($p = 0,023$). Pokazane su i neočekivane interrekcije između vremena uvođenja hormonske terapije i veličine polja zračenja u smislu da je preživljenje bez znakova bolesti bilo bolje u bolesnika koji su neoadjuvantno primali hormonsku terapiju te je provedeno zračenje cijele zdjelice u odnosu na bolesnike koji su neoadjuvantno primali hormonsku terapiju, a zračena je samo prostata. Također je pokazano bolje ukupno preživljenje pri kombinaciji neoadjuvantne hormonske terapije i zračenja cijele zdjelice u odnosu na združenu primjenu adjuvantne hormonske terapije i zračenja cijele zdjelice. Skupina u koje je zračena cijela zdjelica imala je znatno više ranih i kasnih nuspojava vezanih uz gastrointestinalni trakt. S obzirom na spor prirodni tijek raka prostate, period praćenja zasad je prekratko da bi se opažene razlike u preživljenju bez znakova bolesti preslikale i na ukupno preživljenje (17, 20, 24, 25).

GETUG-01 studija Pommiera i suradnika uključila je 444 bolesnika s tumorom prostate T1b-T3, N0, pNx M0. Randomizirani su u skupinu u kojoj je zračena samo prostata (66-70 Gy) te u skupinu u kojoj su zračeni i zdjelčni limfni čvorovi (46 Gy). U bolesnika u skupini visokog rizika bila je dopuštena i kratkotrajna konkomitantna hormonska terapija. Nakon medijana praćenja od 42 mjeseca petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti, kao i ukupno preživljenje bilo je slično u objema skupinama. Multivarijantna analiza pokazala je da su hormonska terapija te niski rizik od zahvaćanja limfnih čvorova statistički povezani s boljim preživljenjem bez znakova bolesti. Analiza podskupina temeljena na navedenim čimbenicima nije pokazala benefit zračenja zdjelice. Nisu pokazane značajne razlike među skupinama što se tiče ranih i kasnih gastrointestinalnih nuspojava te kvalitete života (26).

Trenutačne su preporuke da se u bolesnika u kojih je rizik od zahvaćanja limfnih čvorova veći od 10% provede dijagnostička zdjelčna limfadenektomija, a zračenje zdjelice tek ako je zahvaćenost limfnih čvorova tumorom dokazana histološki.

Ciljni volumen

Prema preporukama Medical College of Wisconsin, konturiraju se zajednički ilijakalni limfni čvorovi, s gornjom granicom na prijelazu kralježaka L5/S1. Konturira se 7 mm oko ilijačnih krvnih žila zaobilazeći crijeva, mjehur i kosti. U ciljni volumen uključuju se presakralni limfni čvorovi. Vanjski se ilijakalni konturiraju do vrha glavica femura (koštani marker za ingvinalni ligament, a opturatorni limfni čvorovi do vrha simfize (27) (sl. 8-15.).

Nuspojave

Rani neželjeni učinci radikalne radioterapije prostate jesu:

1. Opći: umor, gubitak snage, malaksalost, slabiji tæk.
2. Lokalni: a) tegobe zbog upale sluznice mokraćnoga mjehura i mokraćne cijevi: učestalo mokrenje, noćno mokrenje, učestali nagon na mokrenje, pečenje pri mokrenju, nemogućnost odgode mokrenja, pečenje pri mok-

renju, suženje mlaza mokraćne, krv u mokraći; b) tegobe zbog upale crijevne sluznice: sluzava stolica, krv na stolici, učestala stolica, lažni pozivi na stolicu, kašasta stolica, proljevi, bolnost i pečenje oko čmara.

Navedene se nuspojave pojavljuju u oko 50% bolesnika, povlače se nakon završetka zračenja i rijetko su razlog prekidu zračenja.

Kasne nuspojave radikalne radioterapije pojavljuju se u oko 10% bolesnika:

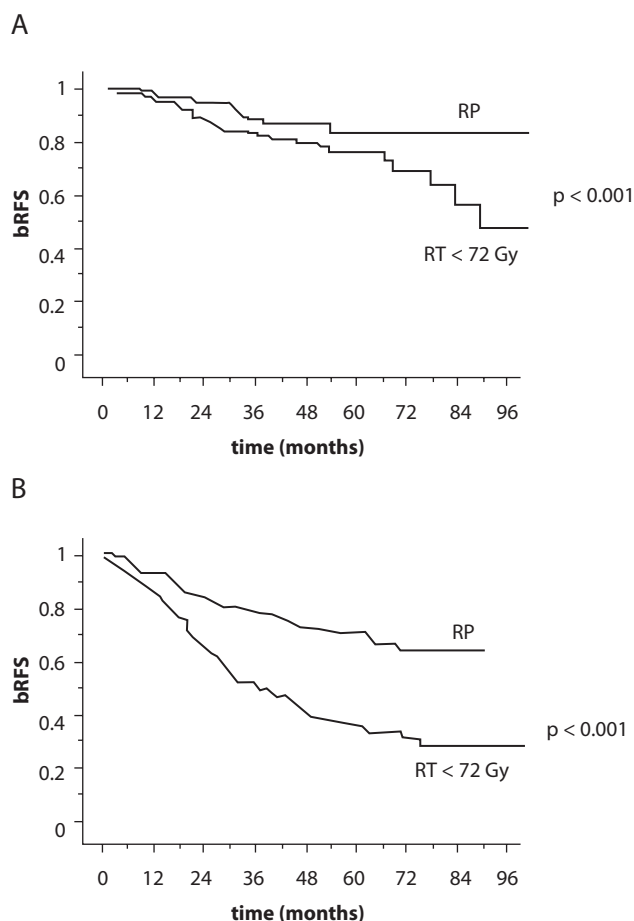
1. tegobe zbog kronične upale sluznice mokraćnoga mjehura i mokraćne cijevi: učestalo mokrenje, noćno mokrenje, nemogućnost odgode mokrenja, nemogućnost kontrole mokrenja, otežano mokrenje sa suženjem mlaza mokraćne, krv u mokraći;
2. tegobe zbog kronične upale crijevne sluznice: sluzava stolica, krv na stolici, učestala stolica, lažni pozivi na stolicu, bolnost i pečenje oko čmara, otežana kontrola stolice;
3. erektilna disfunkcija (u do 40% bolesnika).

Tegobe perzistiraju i nekoliko godina od završetka zračenja, a dijelom zahitjevaju kirurško liječenje.

Studija RTOG 9406 ispitala je učinak povišenja doze zračenja na učestalost nuspojava. U 16% bolesnika u skupini koja je dobila 68,4 Gy pojavile su se akutne nuspojave 2. stupnja vezane uz crijeva, a u 2% kasne nuspojave. U skupini koja je dobila 73,8 Gy akutne su se gastrointestinalne nuspojave pojavile u 25%, a kasne u 8% bolesnika. U 22% bolesnika u skupini koja je primila 78 Gy nastupile su kasne gastrointestinalne nuspojave 2. stupnja, a u 2% 3. stupnja (7, 28).

Storey i suradnici pratili su petogodišnji rizik od nastanka kasnih nuspojava 2. stupnja vezanih uz debelo crijevo. U skupini koja je dobila 70 Gy rizik je iznosio 14%, a u skupini koja je dobila 78 Gy 21%. Također su prikazali značajnu korelaciju između volumena rektuma koji je primio 70 Gy i više i vjerojatnosti za nastanak kasnih nuspojava: bolesnici u kojih je više od 25% rektuma dobilo 70 Gy i više, imali su 37% rizika od nastanka kasnih nuspojava 2. stupnja u odnosu na 13% bolesnika u kojih je manje od 25% volumena rektuma primilo dozu od 70 Gy ($p = 0,05$) (7, 29), (sl. 8-18.).

Zeilefsky i suradnici ispitali su učestalost i prediktivne čimbenike kasnih nuspojava u 743 bolesnika s rakom prostate stadija T1c-T3. Ciljni je volumen bila prostata i sjemeni mjehurići. Devedeset šest bolesnika primilo je 64,8 Gy, 266 bolesnika 70,2 Gy, 320 bolesnika 75,6 Gy a 61 bolesnik 81 Gy. Medijan praćenja iznosio je 42 mjeseca. 90% bolesnika nije imalo kasnih nuspojava od strane gastrointestinalnog trakta ili su one bile minimalno izražene (1. stupanj). Multivarijantna je analiza pokazala da su primijenjena doza veća ili jednaka 75,6 Gy, šećerna bolest, te akutne gastrointestinalne tegobe neovisni pre-



Slika 8-18. Usporedba učinka radikalne prostatektomije i radioterapije na preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u 1375 bolesnika s povoljnim (A) i nepovoljnim tumorima (B).

diktivni čimbenici nastanka kasnih gastrointestinalnih nuspojava 2. stupnja. Petogodišnja vjerojatnost nastanka gastrointestinalnih nuspojava 2. i 3. stupnja bila je 10%, odnosno 3%. Petogodišnji rizik nastanka erektilne disfunkcije iznosio je 60%. Doze veće ili jednake 76,5 Gy, te primjena hormonske terapije pokazali su se neovisnim prediktivnim čimbenicima za razvoj impotencije (7, 30).

Eretilna disfunkcija kao posljedica zračenja pojavljuje se u otprilike polovice bolesnika. Rizik za nastanak erektilne disfunkcije raste s dozom apliciranom na bulbus penisa, a čini se da nije povezan s dozom apliciranom na neurovaskularni snop. Drugi rizični čimbenici za nastanak erektilne disfunkcije jesu dijabetes, hipertenzija, hiperlipemija, depresija, strah, pušenje i pretjerana konzumacija alkohola. Potrebno je što prije početi s terapijom; nekoliko je istraživanja pokazalo dobar odgovor (oko 55%) na primjenu sildenafilu u dozi od 100 mg.

Kako bi se smanjio rizik od nastanka gastrointestinalnih nuspojava, preporuka je da tijekom zračenja bolesnici budu na kroničnoj kolitis dijeti koja sadržava malo vlakana kako bi se spriječilo napuhavanje bolesnika te daljnja iritacija sluznice. U slučaju proljeva, u terapiju se uvodi loperamid, a ako postoje grčevi, uvode se spazmolitici. Ako tijekom zračenja nastupe nuspojave vezane uz urotakt, potrebno je obaviti pregled urina te urinokulturu kako bi se isključila bakterijska infekcija. Potvrđi li se bakterijska infekcija, u bolesnika se, sukladno antibiogramu, provodi antibiotska terapija. Najčešće, međutim, nije riječ o bakterijskoj infekciji pa su tegobe posljedica zračenja. U tom slučaju bolesnicima svakako treba ordinirati nesteroidne antireumatike radi smanjenja upale, a pri otežanom mokrenju alfa-blokatore (npr. tamsulosin).

Literatura

1. Grah J, Solarić M, Šobat H, Herceg T, Džubur S, Šamija M. Konformalna radioterapija raka prostate. *Medix*, br 60-61:125-127.
2. Šamija M, Solarić M. Radikalna radioterapija. U: Šamija M i sur. *Rak prostate*. Medicinska naklada, Zagreb, 187, 2002.
3. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid H-P, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2008.
4. Kupelian P, Kuban G, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalsky J, Pisansky T, Sandler H et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localised prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2):415-419.
5. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):491-500.
6. Roach MR, Hanks G, Thames H et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:965-974.
7. Zelefsky MJ, Valianti RK, Hunt M, Perez C. Low risk prostate cancer in Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principle and Practice of Radiation Oncology* 5th edition. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
8. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer irradiation dose response: results of MD Anderson phase III randomised trial. *Int J radiat Oncol Biol Phys*; 2002; 53:1097-1105.

9. Kuban DA, Tucker SL, Pollack A et al. Long-term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2008; 53(1):67-74.
10. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*; 2005; 92(3):488-98.
11. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2007; 8(6):475-87.
12. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD et al. Comparison of conventional dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localised adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1233-1239.
13. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Siot A et al. Dose-response in radiotherapy for localised prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78Gy. *J Clin Oncol*, 2006; 24(13):1990-6.
14. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localised prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2008; 72(4):980-988.
15. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2008; 71(1):16-22.
16. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM et al. What dose of external beam radiation is high enough for prostate cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2007; 68(3):682-9.
17. Chung HT, Speight JL, Roach M 3rd. Intermediate and high risk prostate cancer in Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Principle and Practice of Radiation Oncology* 5th edition. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
18. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al. Prostate cancer radiotherapy dose response: An update of the Fox Chase experience. *J Urol* 2004; 171:1132-1136.
19. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < or = 72Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:25-33.
20. Dirix P, Haustermans K, Junius S, Withers R, Oyen R et al. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiation Therapy and Oncology* 79 (2006)1-14.
21. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost fields or small field to prostate? *Urology* 1992; 40(1):18-26.
22. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, sause WT et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(6):1307-1316.
23. Asbell SO, Martz KL, Shin KH et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG 77-06, a phase III study for T1bN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:769-82.
24. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 2003; 21:1904-1911.
25. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M. An update of the Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3):646-55.
26. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 2007; 25(34):5366-73.
27. Lawson CAF. Pelvic nodal consensus CTV contours: high risk/locally advanced adenocarcinoma of the prostate. Medical College of Wisconsin.
28. Michalski JM, Winter K, Purdy JA et al. Toxicity after 3D radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:706-713.
29. Storey ML, Pollack A, Zagars G et al. Complication from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:635-642.
30. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma *Cancer* 1999; 85(11):2460-2468.

8.3.3. Primjena IMRT-A kod raka prostate

Marciana Nona Duma, Michael Molls

Prednosti konformalne radioterapije (3D-CRT) u odnosu na konvencionalno planiranu radioterapiju raka prostate dokazane su u nekoliko randomiziranih istraživanja (tabl. 8-2.).

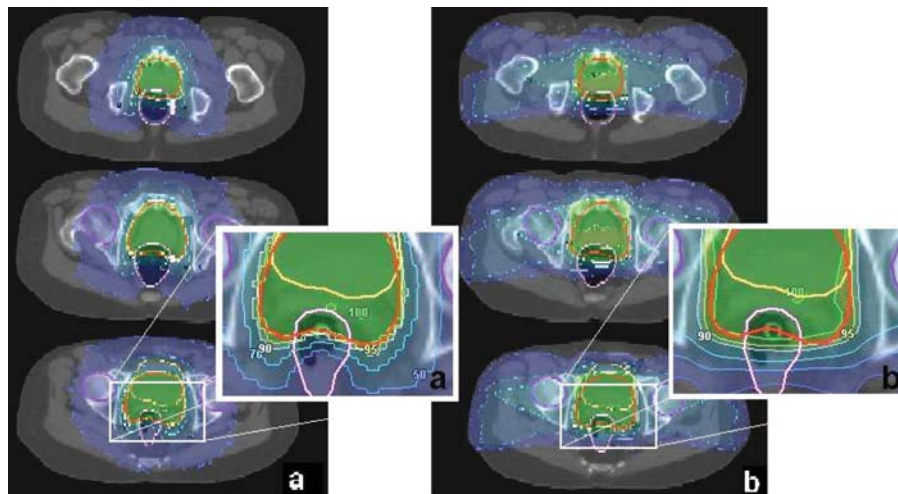
Tablica 8-2. Usporedba nuspojava u konvencionalnoj i konformalnoj radioterapiji s 3D prikazom

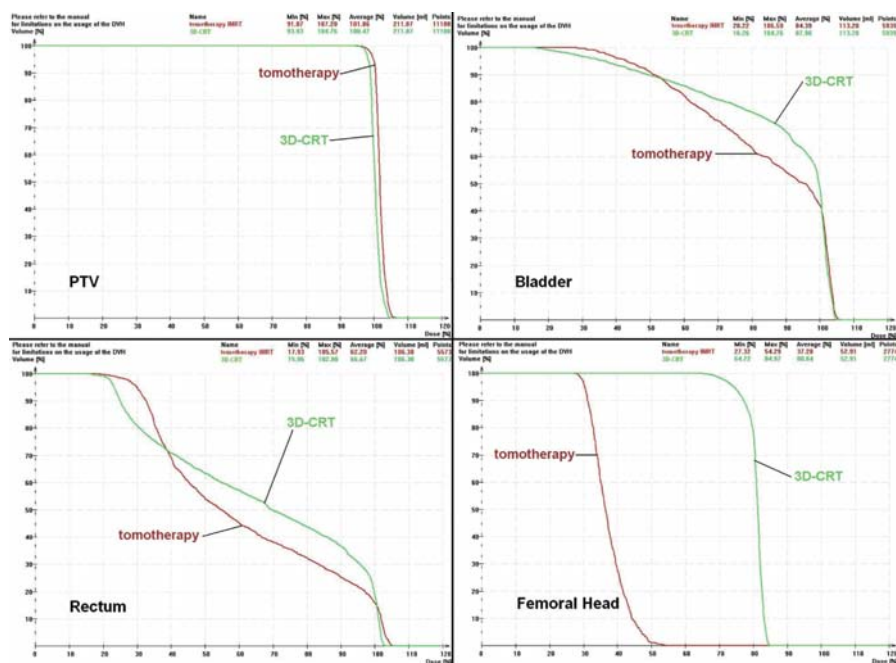
Autor	Godina	Pacijenata	RT tehnika	Nuspojave	Signifikantnost (p)
Koper	1999.	266	konv. RT	32 % GI-Tox.II°	0,02
			3D-CRT	19 % GI-Tox.II°	
Dearneley	1999.	225	konv. RT	15 % GI-Tox.II°	0,01
			3D-CRT	5 % GI-Tox.II°	
Nguyen	1999.	101	konv. RT	34 % GI-Tox.II°	0,04
			3D-CRT	10 % GI-Tox.II°	
Pickles	1999.	217	konv. RT	48 % GU-Tox.II°	0,002
			Pions-RT	29 % GU-Tox.II°	

konv. RT: konvencionalno planirana radioterapija; 3D-CRT: konformalna radioterapija s 3D prikazom

Usporedbu nuspojava u intenzivno moduliranoj radioterapiji (IMRT) i slikom navodenoj radioterapiji (IGRT) zasada nije moguće napraviti jer postoji samo nekoliko rezultata s malim statističkim uzorkom (1, 3, 4). Međutim, ima nekoliko razloga zbog kojih su ove, nove metode vrlo zanimljive za budućnost radioterapije. IMRT-om se postiže veća konformalnost raspodjele doze nego s 3D-CRT. Bolja je zaštita normalnoga tkiva zato što se postiže veći gradijent u raspodjeli doze, a mogu se dobiti i izodoze konkavna oblika. Kod raka prostate to znači da se IMRT tehnikom ozračeni volumeni rektuma, mokraćnoga mjehura i glave femura mogu značajno smanjiti (sl. 8-19; sl.

Slika 8-19. Usporedba izodoznih planova za IMRT (a) s planom za 3D-CRT (b) u istog pacijenta. Uočljiva je bolja konformalnost te veći gradijent izodoza prema normalnom tkivu kod IMRT plana. Na ubačenim slikama vidi se konkavni oblik izodoze koja obuhvaća PTV (zeleno) koji se postiže IMRT-om (a) u usporedbi s 3D-CRT (b). Oblik izodoze prati konveksan oblik prednje rektalne stijenke.





Slika 8-20. Usporedba IMRT plana ostvarenog na tomoterapijskom uređaju (crveno) s 3D-CRT (zeleno). Prikazane su DVH krivulje za PTV i rizične organe: mjehur, rektum i glavu femura.

8-20). Osim toga, IMRT olakšava planiranje integriranog tretmana s dodatnom dozom (boost).

8.3.3.1. Tehnika i tehnologija IMRT-a

Inverzno planiranje

Jednako kao kod 3D-CRT, planiranje IMRT-a temelji se na CT slojevima pacijenta u području od interesa. Za razliku od planiranja kod 3D-CRT, kod IMRT-a se obavlja takozvano »inverzno planiranje«, odnosno unaprijed se zadaje kako bi plan trebao izgledati. Prvi liječnikov zadatak u tom procesu jest zadavanje ograničenja doze (*dose constraints*) kojoj se izlažu rizični organi (OAR) i PTV. Sustav planiranja nastoji prilagoditi vrijednosti DVH prema zadanim ograničenjima. Riječ je o aktivnom iterativnom procesu tijekom kojega računalo pokušava dodatno poboljšati prethodno dobiveno rješenje. Nema jednostavnih pravila za izbor najpovoljnijih ograničenja DVH koja bi ubrzala proračun. Stoga u inverznom planiranju mnogo toga još uvijek ovisi o iskustvu liječnika i fizičara.

Tehnika primjene IMRT-a

Osobitost terapijskih snopova u IMRT tehnici jest promjenljivi intenzitet zračenja unutar samoga snopa, za razliku od jednolikog intenziteta unutar svakoga snopa kod 3D-CRT tehnike. Možemo zamisliti da se polje zračenja kod IMRT postupka sastoji od mnogo malih osnovnih snopova od kojih svaki može biti različita intenziteta. U praksi se modulacija intenziteta unutar snopa postiže na dva načina: s upotrebom višelamelarnih kolimatora (MLC) ili bez nje (24-27).

IMRT uz upotrebu MLC-a

Tehnike kod kojih se za zračenje moduliranim intenzitetom rabi MLC jesu statički IMRT, dinamički IMRT, intenzitetno modulirana lučna radioterapija te spiralna tomoterapija.

- Statički IMRT (»step and shoot«, »stop-and-shoot« ili tehnika segmentnih MLC)

Stativ (*gantry*) akceleratora zaustavlja se pod unaprijed određenim kutom (»stop«). Tada se lamele u MLC postave u zadani položaj prvog, osnovnog snopa prema uputama iz računala za planiranje te se započinje sa zračenjem (»shoot«). Potom se, dok je stativ pod istim kutom, s pomoću MLC-a formira novi oblik polja, drugi osnovni snop pa se nastavi sa zračenjem. Kada se dovrši zračenje svih osnovnih snopova prvoga snopa, stativ se postavi na sljedeći kut i započne se sa zračenjem sljedećega snopa. Ovaj se postupak ponavlja dok se ne ozrače svi snopovi iz svih zadanih kutova stativa.

- IMRT s pomoću dinamičkog MLC-a

Za dinamički IMRT linearni akcelerator treba biti opremljen MLC-om, upravljanim računalom čije se lamele mogu pokretati za vrijeme zračenja. Stativ se postavi u zadani kut, a lamele u početni položaj. Tada se započne sa zračenjem, a lamele za to vrijeme polako putuju tvoreći polja različita oblika. Rezultat je toga ozračivanje različitim intenzitetom unutar jednog polja zračenja. Zatim se stativ zakrene na drugi kut i ponovi postupak za sljedeće polje.

- Intenzitetno modulirana lučna radioterapija (IMAT)

IMAT je kombinacija prostorne i vremenske modulacije intenziteta. Za vrijeme zračenja stativ se pokreće, a MLC tvori polja koja mogu kontinuirano mijenjati oblik. U ovom se slučaju radioterapija planira kao niz statičkih polja razmaknutih na svakih 5 do 10 stupnjeva, svako s jednolikim intenzitetom. Ove zrake jednolikog intenziteta kojima se postiže potrebna raspodjela intenziteta u 2D prikazu kod svakog kuta zrake nazivaju se potpoljima za dani kut stativa. Luk je niz polja nastalih tako što se iz svakog kuta zrake uzme po jedno potpolje. Oblik MLC-a dinamički se mijenja unutar svakog luka, ovisno o kutu stativa. Konačna se raspodjela doze dobije kumulativnim zbrojem doza iz svih potpolja.

- Spiralna tomoterapija

Kako samo ime kaže, zračenje se obavlja u slojevima (»tomos« = Gr. sloj), na način koji podsjeća na rad spiralnog CT uređaja. Intenzitet snopa mijenja se s pomoću lamela kolimatora postavljenih u terapijskom snopu ili izvan njega, dok se stativ okreće oko pacijenta. Ozračivanje je završeno kada se ozrače svi slojevi od interesa.

IMRT bez upotrebe MLC-a

Postoje metode IMRT tehnike gdje se modulacija intenziteta postiže bez upotrebe MLC-a, a to su IMRT na bazi kompenzatora i Linac s robotskom rukom.

- Čvrsti kompenzatorski baziran IMRT

Moguće je konstruirati složeni *čvrsti kompenzatorski filtar ili atenuator* za kontrolu intenziteta zračenja koji se primjenjuju metodom 3D-CRT. Predno-

st IMRT-a zasnovanog na *čvrstom kompenzatoru* uglavnom je u većoj rezoluciji, jednostavnijem osiguravanju kvalitete, manjem broju monitorskih jedinica (kraćem trajanju zračenja) nego kod MLC IMRT-a te u lakšem usklađivanju susjednih polja. Kompenzatorom se može modulirati polje do veličine $40 \times 40 \text{ cm}^2$, dok je većina MLC ograničena na $15 \times 40 \text{ cm}^2$. Međutim, proizvodnja filtara zahtijeva mnogo vremena i veliku stručnost. Osim toga, za svaki kut stativa treba promijeniti kompenzator, što znači ulazak u prostoriju u kojoj se obavlja zračenje, a to produžuje ukupno vrijeme liječenja.

- **Robotic Linac IMRT (Cyberknife)**

Cyberknife je robotizirani sustav radiokirurgije bez fiksacije. Dva glavna elementa *Cyberknife* mala su linearni akcelerator koji proizvodi fotone energije 6 MV te robotizirana ruka koja omogućuje precizno usmjeravanje fotonskoga snopa na bilo koji dio tijela iz bilo kojega smjera. Ova se tehnika primjenjuje ponajprije u stereotaktičkoj radiokirurgiji i nema primjenu u rutinskom zračenju raka prostate.

8.3.3.2. Kliničke implikacije

Rani prognostički povoljni stadiji tumora

(cT1-2 cN0 cM0, G 1-2, Gleason < 7, PSA < 10 ng/mL)

Glede kontrole lokalnog tumora i stopa ukupnog preživljenja, radioterapija ranoga stadija karcinoma prostate može se usporediti s radikalnom prostatektomijom. Međutim, teško je napraviti izravnu usporedbu podataka iz literature zbog potpuno različitih kriterija odabira pacijenata (dob, komorbiditet, određivanje stadija limfnih čvorova). Ne postoje vrijedna randomizirana istraživanja. Međutim, postoje podatci komparativnih analiza (operativni zahvat prema radioterapiji, s ukupnom dozom od najmanje 72 Gy). Slični su rezultati preživljenja bez znakova bolesti (*progression-free survival* – PFS) objavljeni za obje grupe.

Odgovor na pitanje o optimalnoj kumulativnoj dozi u ranome stadiju raka prostate dobiven je evaluacijom podataka iz devet američkih centara. Ti podatci govore u prilog preporuci da bi ukupna doza trebala biti najmanje 72 Gy (1, 5). Ovisnost doze pri ranom stadiju raka prostate, kad je riječ o lokalnoj kontroli tumora, preživljenju bez recidiva i ukupnom preživljenju za doze veće od 70 Gy je mala. Ukupna doza između 72 i 74 Gy, ali ne više od 74 Gy kod primjene optimalne trodimenzionalne radioterapije, prema svemu, znači dobar kompromis između mogućnosti izlječenja i profila nuspojava (1, 6-9).

Zbog dobrog kompromisa između mogućnosti ozdravljenja i profila nuspojava kod trodimenzionalne konformalne radioterapije, mali je broj studija na još manjem broju pacijenata o primjeni IMRT-a kod ranog stadija karcinoma prostate (1).

Lokalni tumori u uznapredovalom stadiju (cT1-2 G3/

Gleason > 6, PSA > 20 ng/mL, cN0 cM0; cT3, GX cN0 cM0)

Važnost doze zračenja kod lokalno uznapredovalog karcinoma prostate provjerena je u brojnim istraživanjima tijekom devedesetih godina prošloga stoljeća. Kod stadija sa srednjim rizikom (T2b-T3 ili Gleason Score > 7 ili PSA > 10 ng/mL) kao i u grupi s visokim rizikom postoji ovisnost stope lo-

kalnog recidiva, preživljenja bez recidiva, te ukupnog preživljenja o ukupnoj primljenoj dozi. Nakon doza od 70 Gy lokalni su se recidivi pojavili unutar 15 godina u približno 30% pacijenata (12–42%) (1, 10, 11). Stope preživljenja kod 5, 10 i 15 godina iznosile su, redom, 60–90%, 40–50%, odnosno 25%. Preživljenje bez znakova bolesti nakon 5 godina bilo je od 40 do 70% (1, 12–14). U približno 30% pacijenata razvile su se udaljene metastaze nakon radioterapije, a dvije trećine pacijenata imalo je ponovljeni rast PSA unutar 5 godina nakon radioterapije. Porast PSA upućivao je na lokalni i/ili udaljeni relaps bolesti. Na temelju zajedničke procjene devet američkih centara dana je preporuka da se rabe ukupne doze od oko 72–76 Gy (6).

Tablica 8-3. Rezultati studija porasta doze

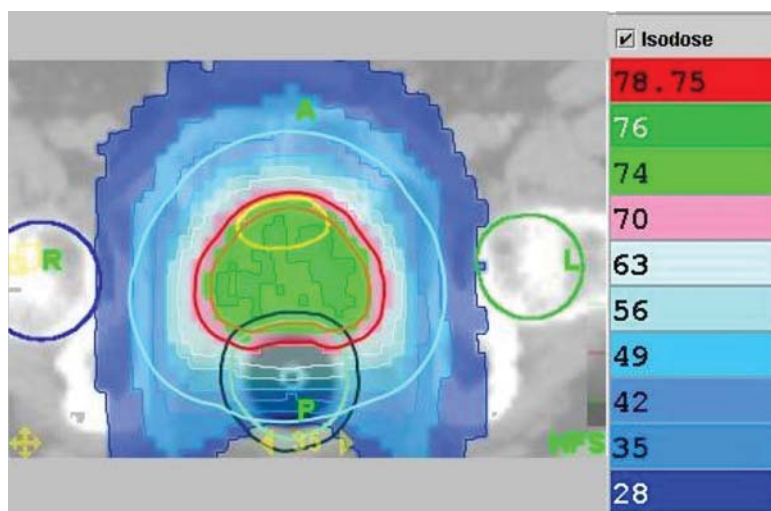
Autor	Godina	Broj analiziranih pacijenata	Stadij tumora	Rezultati
Zelevsky	1998.	743	PSA > 10 ng/mL ili T3 or Gleason >6	preživljenje bez recidiva s dozom $\geq 75,6$ Gy bolje
Hanks	1998.	232	PSA ≥ 10 ng/mL	preživljenje bez recidiva s dozom > 76 Gy statistički značajno bolje
Pollack	2000.	1127	PSA >10 ng/mL	preživljenje bez recidiva s dozom > 78 Gy statistički značajno bolje
Valicenti	2000.	1465	Gleason 8-10	preživljenje bez recidiva te ukupno preživljenje kod doze > 66 Gy statistički značajno bolje
Bey	2000.	164	T1b-3 N0 M0	odgovor kod doze 74-80 Gy bolji
Kupelian	2001.	292	T1-2, Gleason <7, PSA ≤ 10 ng/mL	preživljenje bez recidiva kod doze > 74 Gy statistički značajno bolje
Martinez	2001.	150	T1-2, Gleason >4, PSA >4 ng/mL or T3	sa sekvencijskim CT-om u procesu planiranja 5-7,5% viša doza od konvencionalnog planiranja
Michalski	2002.	424	T1-2, Gleason <7, PSA ≤ 10 ng/mL	preživljenje bez recidiva kod doze > 72 Gy znatno bolje
Pollack	2002.	305	T1-3 N0 M0, PSA medijan 7,8 ng/mL randomizirano 70 prema 78 Gy	preživljenje bez recidiva kod početnog PSA >10 ng/mL s 78 Gy bolje
Zietman	2004.	393	T1-2 N0 M0, PSA medijan 6,3 ng/mL randomizirano 70 prema 79 Gy	biokemijsko preživljenje bez progresije bolesti (biochemical-progression-free survival (bPFS)) bolje s 79 Gy
Beckendorf	2004.	306	T2-3a N0 M0, PSA < 50 ng/mL T 1, G3 10, < PSA < 50 ng/ml 70 Gy naprama 80 Gy	6% GU i 2% GI gradus III
Peeters	2006.	669	T1b-4 Nx M0, randomizirano 68 prema 78 Gy	biokemijsko preživljenje bez progresije bolesti (biochemical-progression-free survival (bPFS)) sa 78 Gy bolje
Dearnaley	2007.	843	T1b-3a N0 M0, PSA < 50 ng/mL randomizirano 64 prema 74 Gy	biokemijsko preživljenje bez progresije bolesti (biochemical-progression-free survival (bPFS)) i kliničko preživljenje bez progresije bolesti sa 74 Gy bolje

Jasno se vidi bolji rezultat kod viših doza, posebno kod lokalno uznapredovalog tumora (PSA > 10 ng/mL i/ili Gleason > 6 i/ili stadij T3); GI – gastrointestinalna toksičnost, GU – genitourinarna toksičnost [1]

U brojnim kliničkim studijama, a nedavno i u četirima randomiziranim studijama, ukupne doze od 74–79 Gy pokazale su se statistički značajno bolje od terapije sa 64–70 Gy u pogledu postizanja boljeg preživljenja bez znakova bolesti, posebno kod lokalnog uznapredovalog karcinoma prostate. Većina studija provedena je primjenom 3 D-CRT radioterapijom. Međutim, primjenom 3D-CRT, dodatna antitumorska učinkovitost koja je nađena povećanjem doze imala je kao popratnu pojavu morbiditet vezan uz terapijski postupak, npr. porast gastrointestinalne i genitourinarne toksičnosti (tabl. 8-3.) (1, 4, 7, 8).

Velika IMRT studija povećanja doze kod karcinoma prostate pokrenuta je u Memorial Sloan-Kettering Cancer centru (15, 16). Profil toksičnosti pokazao se povoljnijim kod MSKCC studije, usprkos dodatnom povećanju propisane ukupne doze (81 Gy do 86 Gy). Poštuda normalnog tkiva postignuta primjenom IMRT tehnike rezultirala je značajnim smanjivanjem akutne i naknadne rektalne toksičnosti u odnosu na konvencionalnu 3D-CRT terapiju (16, 17).

Obrazloženje primjene povećanih jednokratnih doza jest relativno nizak omjer alfa/beta zabilježen kod raka prostate. Zbog takvog relativno niskog omjera alfa/beta postavlja se hipoteza da su stanice raka prostate osobito podložne umiranju zbog primjene hiperfrakcionirane radioterapije. Budući da je po pretpostavci omjer alfa/beta za rak prostate niži nego za rektum, hiperfrakcionirana radioterapija teoretski ima potencijala za poboljšanje terapijskog ishoda te je stoga prihvaćena kao strategija pristupa raku prostate (19-21). Ovaj je koncept dodatno proširen konceptom primjene simultanog integriranog *boosta* (SIB), gdje se pojedinačne veće doze selektivno isporučuju pojedinim manjim podvolumenima ciljnog volumena (22, 23). Ovaj se postupak u našoj instituciji primjenjuje u pacijenata s rakom prostate srednjeg rizika, tehnikom simultanoga integriranog *boosta* uz upotrebu TomoTherapy HiART sustava (sl. 8-21.).



Slika 8-21. Distribucija doze SIB koncepta kod raka prostate srednjeg rizika na način koji se primjenjuje u našoj instituciji. PTV1 (crveno) obuhvaća prostatu i bazu sjemenih mjehurića s ukupnom marginom od 8 mm, izuzevši dorzalnu marginu od samo 3 mm. PTV2 obuhvaća prostatu s ukupnom marginom od 3 mm. Propisana doza za PTV1 je ukupno 70 Gy u 35 frakcija s dnevnom frakcijom od 2 Gy. PTV2 (narančasto), kao istodobni integrirani *boost* PTV-a, ima propisanu ukupnu dozu od 76 Gy u 35 frakcija s dnevnom frakcijom od 2,17 Gy. Oba PTV-a tretiraju se svakodnevno, istodobno i tijekom istoga radioterapijskog postupka.

Radioterapija cijele zdjelice (*Whole pelvis radiation therapy (WPRT)*)

Pitanje odluke o primjeni zračenja cijele zdjelice ili zračenja samo prostate izravno je istraživano u studiji RTOG 9413 u kojoj su 1 323 muškarca s klinički lokaliziranim rakom prostate i procijenjenim rizikom za pojavu metastaza u limfnim čvorovima od najmanje 15% randomizirani u skupinu sa zračenjem cijele zdjelice (1,8 Gy po frakciji, doza WPRT-a do 50,4 Gy i *boost* na prostatu do kumulativne doze od 70,2 Gy konvencionalnom tehnikom) i skupinu sa zračenjem prostate (1,8 Gy po frakciji do kumulativne doze od 70,2 Gy). Rezultati pokazuju da se, kad se primijeni neoadjuvantna/konkomitantna androgena terapija zajedno s radioterapijom u muškaraca s bolešću srednjeg i visokog rizika bolji rezultati postižu zračenjem cijele zdjelice nego zračenjem samo prostate.

U bolesnika u kojih je zračena cijela zdjelica, istraživanje Nuttinga i sur. pokazalo je kako srednji postotni volumen tankog i debelog crijeva koje prima više od 45 Gy tijekom radioterapije prostate i limfnih čvorova primjenom konvencionalne tehnike iznosi 21%, kod 3D-CRT 18%, a kod IMRT-a 5%. Rektalni volumen koji je ozračen s više od 45 Gy smanjen je s 50% (3D-CRT) na 6% (IMRT), a volumen mokraćnoga mjehura s 52% (3D-CRT) na 7% (IMRT).

8.3.3.3. Zaključak

Do sada nije istraživano je li za svaki slučaj raka prostate potrebno primijeniti IMRT. Nažalost, postoji značajan nedostatak prospektivnih randomiziranih studija o prednosti lokalne kontrole tumora, biokemijskog preživljenja bez znakova bolesti (*biochemical-progression-free survival* (bPFS)), preživljenja bez znakova bolesti i smanjenja dugoročne toksičnosti. Ipak, IMRT se može smatrati terapijskom tehnikom za postizanje smanjenja zračenja normalnoga tkiva pri svakoj eskalaciji tumorske doze.

Literatura

1. Zimmermann F, Molls M, Gschwend F: Prostatakarzinom In: Radioonkologie Band 2 (eds.: Bamberg M, Molls M, Sack H) W Zuckschwerdt Verlag München, 2009.
2. Geinitz H, Zimmermann FB, Kuzmany A, Kneschaurek P: Daily CT planning during boost irradiation of prostate cancer. Feasibility and time requirements. *Strahlenther Onkol.* 176:429-32, 2000.
3. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shippy A: Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 71:1028-33, 2008.
4. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A: Impact of image guidance on outcomes after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70:1146-50, 2008.
5. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58:25-33, 2004.
6. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM: Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67:327-33, 2007.

7. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 53:1097-105, 2002.
8. Anderson PR, Hanlon AL, Horwitz E, Pinover W, Hanks GE: Outcome and predictive factors for patients with Gleason score 7 prostate carcinoma treated with three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Cancer.* 89:2565-9, 2000.
9. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA: Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 50:621-5, 2001.
10. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM, Martz KL, Kramer S: A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 13:499-505, 1987.
11. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR: Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer.* 72:3156-73, 1993.
12. del Regato JA, Trailins AH, Pittman DD: Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 26:197-201, 1993.
13. Hanks GE, Hanlon AL, Hudes G, Lee WR, Suasin W, Schultheiss TE: Patterns-of-failure analysis of patients with high pretreatment prostate-specific antigen levels treated by radiation therapy: the need for improved systemic and locoregional treatment. *J Clin Oncol.* 14:1093-7, 1996.
14. Zagars GK, Pollack A, Pettaway CA: Prostate cancer in African-American men: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 42:517-23, 1998.
15. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippey AM, Amols H: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 176:1415-9, 2006.
16. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al.: Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 55:241-9, 2000.
17. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al.: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 53:1111-6, 2002.
18. Brenner DJ: Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy-what are the issues? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57:912-4, 2003.
19. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68:1424-30, 2007.
20. Brenner DJ: Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy-what are the issues? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57:912-4, 2003.
21. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ: What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56:1093-104, 2003.
22. Li XA, Wang JZ, Jursinic PA, Lawton CA, Wang D: Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61:1251-7, 2005.
23. Singh AK, Guion P, Crouse NS, Ullman K, Smith S, Albert PS, et al.: Simultaneous integrated boost of biopsy proven, MRI defined dominant intra-prostatic lesions to 95 Gray with IMRT: early results of a phase I NCI study. *Radiat Oncol.* 2:36, 2007.
24. <http://www.uptodate.com/home/index.html>
25. Sharpe MB, Craig T, Moseley DJ: Image Guidance: Treatment Target Localization Systems. In: *IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy* (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.
26. Kupelian P, Meyer JL: Prostate Cancer: Image Guidance and Adaptive Therapy. In: *IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy* (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.
27. Meyer JL, Leibel S, Roach M, Vijayakumar S: New Technologies for the Radiotherapy of Prostate Cancer. A Discussion. In: *IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy* (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.

8.3.4. **Primjena IGRT-a kod raka prostate**

Marciana Nona Duma, Michael Molls

Tehnikom IMRT-a ostvaruje se bolja pokrivenost PTV-a zadanom dozom nego što je to bilo moguće ostvariti bilo kojom starijom metodom. Postižu se izodoze konkavnog oblika, te veliki gradijent doze prema zdravome tkivu (vidjeti poglavlje o primjeni IMRT-a kod raka prostate). Upravo zbog toga pojavio se novi problem – točnost podataka o položaju prostate više nije bila dovoljna. Trebalo je izraditi metodu kojom bi se svaki dan mogao provjeriti njezin položaj. Tako su nastale tehnike kojima se na osnovi slike u realnome vremenu (*image-guided radiation therapy*, IGRT) mogao korigirati pacijentov položaj neposredno prije ozračivanja. Danas je uobičajeno s pomoću tih tehnika pratiti položaj tumora i okolnih organa. Ako se to ne radi, mogu se pojaviti gubitci lokalne ili regionalne kontrole zbog slabe pokrivenosti ciljnog volumena PTV-a terapijskom dozom. Druga vrlo važna funkcija IGRT-a jest da se liječnicima omogući smanjivanje ciljnog volumena PTV-a i veća poštuda zdravoga tkiva (1).

8.3.4.1. **Tehnike**

Za lokalizaciju ciljnog volumena PTV-a radi provjere položaja prostate primjenjuje se nekoliko metoda: portalno snimanje (*portal imaging*) u terapijskome snopu, snimanje s pomoću rentgenske cijevi postavljene na stativ akceleratora, transabdominalni ultrazvuk te kompjutorizirana tomografija na licu mjesta (21-25).

Portal Imaging s pomoću MV izvora napajanja: portalni film i elektronički uređaj za portalno snimanje (EPID)

Ova je tehnika najrasprostranjenija, a temelji se na rentgenskom snimanju s pomoću megavoltnoga terapijskog snopa. Snima se na poseban film u papirnatom omotnici ili kaseti bez pojačivačke folije. Zadnjih desetak godina filmovi su postupno zamijenjeni uređajem koji se naziva elektroničkim uređajem za portalno snimanje (*electronic portal imaging device*, EPID). Aktivni dio, matrica poluvodičkih detektora, smješten je u tankoj ploči (*flat panel*), a načinjen je od amornog silicija. Kvaliteta je snimaka usporediva s filmom, a ima i neka bolja svojstva kao što su linearnost i dinamički opseg. Za rad je neusporedivo praktičnija od filma. Digitalna se slika odmah može pregledati i usporediti, mogući su jednostavno arhiviranje i naknadna obradba.

- Usporedba položaja kostiju s pomoću EPID-a

Radi se rutinska usporedba koštanih struktura zdjelice na dijaskopskoj slici dobivenoj na simulatoru i portalnoj slici dobivenoj megavoltnim terapijskim snopom. Nedostatak je ove metode što se ne vidi sama prostata. Kostiju mogu biti u podudarnom položaju, ali prostata može biti pomaknuta (2). Kako bi se otklonio taj nedostatak, u prostatu se implantiraju markeri vidljivi na radiografskim slikama (*radiopaque*), koji omogućuju vjeran (*fiducial*) i trajan prikaz prostate ili ciljnog volumena.

- EPID s ugrađenim markerima

Obično se tri zlatna zrna stave u prostatu s pomoću igala za brahiterapiju: po jedno sa svake strane baze i jedno na apeks. Zrna se dobro vide na EPID-u, a promjene njihova međusobna položaja u prostati tijekom vremena vrlo su male (3).

Kilovoltna radiografija

Postoje dvije metode za kilovoltno rentgensko snimanje koje se primjenjuju za lokalizaciju položaja prostate: na stativ akceleratora postavlja se jedna ili dvije rentgenske cijevi, što se naziva »on-board imaging system« OBI, (4-9), a poseban rentgenski uređaj postavlja se u blizini akceleratora (10). Obje metode omogućuju lokaliziranje koštane strukture i implantiranih markera, kako je prije opisano za EPID. Kvaliteta snimanja bolja je nego pri megavoltnom portalnom snimanju, ali se slabo prikazuju promjene na mekom tkivu ili unutarnjim organima.

Transabdominalni ultrazvuk

Transabdominalni ultrazvuk (US) u početku je kao tehnika bio u širokoj upotrebi za svakodnevnu lokalizaciju prostate u području PTV-a. U tablici 8-4. prikazani su rezultati istraživanja u kojima se uspoređuje IGRT transabdominalnim ultrazvukom s IGRT-om kompjutoriziranom tomografijom s ugrađenim markerima (11-13).

Tablica 8-4. Usporedba IGRT-a transabdominalnim ultrazvukom s drugim pristupima IGRT-a

Sustav s ultrazvukom	Pristup IGRT-a	Broj analiziranih pacijenata	Rezultati				
Prosjek u različitim smjerovima (srednja vrijednost + SD)							
BAT	konvencionalni CT	15	BAT naprama CT	lateralno 0,5+3,6	vertikalno 0,7+4,5	longitudinalno 0,4+3,9	
Prosjek u različitim smjerovima (srednja vrijednost +SD)							
BAT	EPID	11	BAT prema EPID-u s markerima	lateralno 1,8+ 3,9	vertikalno -0,7+5,2	longitudinalno 2,7+4,5	
Učestalost pogrešaka							
SonArray	ExacTrac	40	SonArray prema ExacTrac Markers	0-5 mm 26%	5-10 mm 48%	10-15 mm 17%	15-20 mm 5%

BAT – ultrazvučni uređaj BAT™ (North American Scientific Inc., SAD)

SonArray – ultrazvučni uređaj SonArray™ (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, SAD)

Standardna odstupanja između vođenja ultrazvukom i kompjutoriziranom tomografijom te između ultrazvuka i ugrađenih markera znatno se razlikuju. Ovi rezultati upućuju na to da su, kada je riječ o otkrivanju svakodnevnog položaja, obje prikazane radiografske metode vjerojatno bolje od ultrazvuka. Prema [23].

U nedavno objavljenom članku uspoređeni su efikasnost svakodnevnog ultrazvuka i CT-om navođeno namještanje prema korekcijskom protokolu za svakodnevni pomak kostiju plus korekcijski čimbenik za unutrašnji pomak prostate. Ova kombinacija omogućuje preciznije svakodnevno namještanje i ekvivalentnu raspodjelu doze u usporedbi sa svakodnevnom UZV lokalizacijom (14).

Konvencionalni CT uređaj

- CT uređaj povezan s akceleratorom
Konvencionalni CT uređaj postavljen u terapijsku prostoriju s linearnim akceleratorom za potrebe IGRT-a mora biti precizno postavljen s točno poznatim relativnim udaljenostima izocentara i osi rotacije. Više je tvrtki razvilo takve kombinirane uređaje. Uematsu sa sur. razrađivao je ovaj pristup nekoliko godina koristeći se CT uređajem koji se za vrijeme snimanja mogao precizno pomicati po tračnicama dok pacijent miruje na terapijskom stolu (CT-on-rails, Siemens Primatom; Siemens Medical Solutions, Concord, CA). Pacijentima se najprije postave markeri na kožu s pomoću laserskog sustava akceleratora. Zatim se stol zarotira za 180 stupnjeva kako bi CT na tračnicama mogao proći preko stola s pacijentom pritom ga snimajući. Točan položaj prostate i položaj izocentra utvrđuju se usporedbom (fuzijom) tih snimaka sa snimkama na osnovi kojih je napravljen plan zračenja. Prednja, stražnja, gornja, donja, lijeva i desna krajnja točka prostate ručno se unose ili su zabilježene u planu. Fuzijom slika određuju se svakodnevni relativni pomaci prostate. Pomakom stola izocentar akceleratora dovodi se na mjesto u prostati predviđeno planom zračenja (15-18).
- CT s konusnim snopom (Cone beam CT, CBCT)
Na stativ linearnog akceleratora postavi se odgovarajuća rentgenska cijev za CT snimanje koja proizvodi konusni snop X-zraka. Kao višeslojni detektor transmitiranoga snopa služi ploča s detektorima (*flat-panel*) od amorfnog silicija koja pokriva konusni snop. Za dobivanje CT rekonstrukcije volumena tkiva oko prostate potreban je samo jedan okret stativa akceleratora. Pomaci stola kojima se postiže podudaranje planiranog izocentra s aktualnim određuju se automatskim usklađivanjem (fuzijom) slike CBCT-a i slike CT simulatora na osnovi koje je izrađen plan.

CT s megavoltnim snopom (MVCT)

Ima nekoliko izvedbi CT uređaja s megavoltnim fotonskim snopom MVCT: tehnika s jednim slojem, tehnika s konusnim snopom i tomoterapija sa spiralnim.

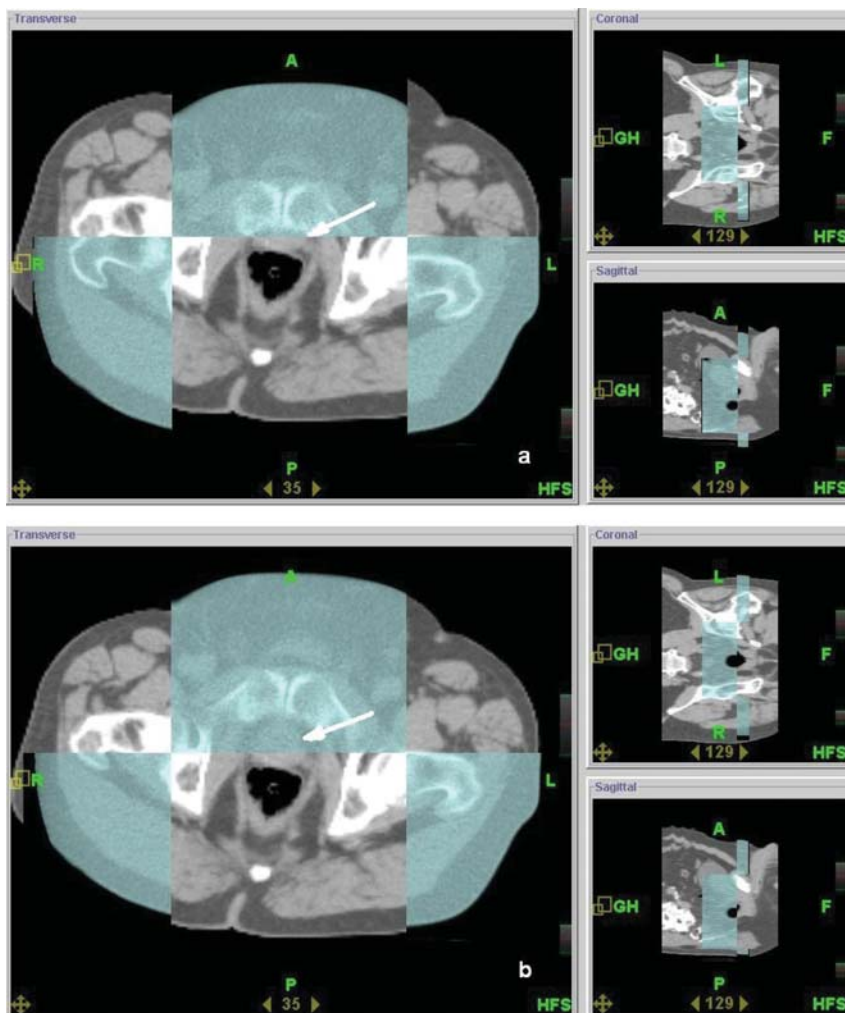
- Jednoslojna tehnika
Jednoslojna se tehnika malokad primjenjuje u liječenju. Nakagawa sa sur. koristio se MVCT-om za *on-line* korekciju pri kliničkom određivanju referentnog položaja. Postupak uključuje postavljanje pacijenta prema oznakama na koži, snimanje jednoga sloja MVCT-a, rekonstrukciju i korekciju pacijentova položaja (19). Jedan sloj nije dovoljan za pravu provjeru pacijentova položaja pa je ova tehnika ograničena dosega.

- MV-CBCT

Tehnika s megavoltnim konusnim snopom veoma je slična prije opisanoj tehnici CT-a s konusnim snopom. Glavna je razlika u tome što se za snimanje upotrebljuje megavoltni terapijski fotonski snop linearnog akceleratora.

- Tomoterapijski spiralni MVCT

Tehnika snimanja slična je dijagnostičkoj spiralnoj kompjutoriziranoj tomografiji. Uzak snop megavoltnoga fotonskog zračenja proizvodi akcelerator ugrađen u tomoterapijski uređaj. Za vrijeme snimanja izvor snopa kruži u stativu oko pacijenta koji polako putuje na bolesničkom stolu. Program TomoTherapy omogućuje da se (fuzija) dobivena MVCT slika usporedi s izvornom konvencionalnom CT slikom koja je poslužila za planiranje. Moguće je odrediti korekcije pacijentova položaja u sva tri smjera: lateralnom, longitudinalnom, vertikalnom, kao i eventualni zakret (rotaciju), što se učini prije početka ozračivanja. Tipičan iznos korekcijskih pomaka samo je nekoliko milimetara (26).



Slika 8-22. Usporedba položaja prostate (bijele strjelice) bez (a) i sa (b) svakodnevnom korekcijom koja se obavlja u našoj instituciji. Svjetlo plavom bojom prikazana je MVCT snimka na dan tretmana, a sivom kV CT snimka za planiranje. **A** – prikazuje pacijentov položaj koji je određen samo s pomoću oznaka na koži (površinski ili kožni markeri). Obratite pažnju na razmak između pubične kosti i prednje rektalne stijenke. Položaj prostate razlikuje se od očekivanoga, tako da cijeli PTV ne će biti u terapijskome snopu. **B** – prikazuje pacijentov položaj korigiran s pomoću fuzije MVCT slike i kV CT iz plana zračenja za toga pacijenta. Treba imati na umu da je ovaj primjer izniman slučaj pacijenta s rakom prostate, gdje je teško odrediti točno dnevno postavljanje pacijenta. Pacijent je imao veliku količinu masnoga tkiva i pomičnu kožu, što je otežavalo svakodnevno pozicioniranje s pomoću kožnih markera. Bez IGRT, posebno kada je riječ o IMRT-u, ovdje bi bila učinjena velika pogreška jer bi veliki dio terapijskoga snopa »promašio« PTV.

8.3.4.2. Kliničke implikacije

Budući da je primjena opisane tehnike IGRT tek nedavno ušla u svakodnevnu rutinu, nema dovoljno podataka o kliničkim implikacijama i smanjivanju toksičnosti u usporedbi s pristupima u kojima se ne rabi IGRT. Dosada su istraživanja pokazivala da su ovakve strategije opravdane u smislu točnosti tretmana, u smislu smanjenja margine i izlaganja zračenju susjednih kritičnih organa. Međutim, hoće li ta poboljšanja dovesti do smanjivanja toksičnosti, kako nas obavještavaju pacijenti, nije sigurno. Za sada ne postoje randomizirana istraživanja. Potrebni su veća populacija oboljelih i duže praćenje ako želimo utvrditi važnost IGRT-a pri smanjivanju akutnih i kroničnih toksičnosti. Na primjer, u nedavno objavljenoj studiji u koju je bilo uključeno samo 15 bolesnika, IG-IMRT je imala manju akutnu RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) gradus 2 rektalnu toksičnost (80% vs. 13%, $p = 0,004$) i toksičnost od mokraćnoga mjehura (60% vs. 13%, $p = 0,014$) (20, in press).

8.3.4.2. Zaključak

Idealan IGRT sustav omogućio bi svakodnevno snimanje prostate bez mogućnosti pogriješaka tijekom snimanja, obavljanje snimanja u razumnom vremenu, bez potrebe da se postavljaju markeri i bez pacijentova izlaganja značajno višim dodatnim dozama zračenja (22). Rješenje koje bi kombiniralo sve ove elemente za sada ne postoji. Za postojeće tehnike IGRT veliki je nedostatak nepostojanje podataka o tome potiče li se njima smanjivanje profila akutne i kronične toksičnosti, u usporedbi s tehnikama u kojima se ne rabi IGRT. Ipak na temelju našega svakodnevnog iskustva primjenom IGRT-a kod raka prostate možemo reći da je slikovno vođenje točan i precizan način predavanja namjeravane doze PTV-u i rizičnim organima. Optimalno se vodi računa o problemu međufrakcijskog pomaka prostate te mogućnosti pogriješaka pri početnom namještanju. Dopušteno je i smanjivanje sigurnosne margine te povećavanje doze.

Literatura

1. Hammoud R, Patel SH, Pradhan D, Kim J, Guan H, Li S, Movsas B: Examining margin reduction and its impact on dose distribution for prostate cancer patients undergoing daily cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 71:265-73, 2008.
2. Zimmermann F, Molls M, Gschwend F: Prostatakarzinom In: Radioonkologie Band 2 (eds.: Bamberg M, Molls M, Sack H) W Zuckschwerdt Verlag München, 2009.
3. Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL, Forbes A, Wagner T, Maach M, Langen KM: Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62:1291-6, 2005.
4. Jaffray DA, Chawla K, Yu C, Wong JW: Dual-beam imaging for online verification of radiotherapy field placement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 33:1273-80, 1995.
5. Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K, Ogawa Y, Yamada S, Mostafavi H, Van Antwerp, Mansfield S: Development of real-time tumor tracking system with dMLC using dual X-ray fluoroscopy and amorphous silicon flat panel on the gantry of linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54 (Supplement): 193-194, 2002.
6. Takai Y, Mitsuya M, Yamada S, Mostafavi H, Marc M, Van Antwerp C, Mansfield S: Development of a dual kV X-ray on-board imager for patient setup and dynamic tumor tracking. *Proceedings 10th Varian European Users Meeting*, 2004.

7. Takai Y, Britton KR, Koto M, Nemoto K, Ogawa Y, Mitsuya M, Yamada S: Clinical feasibility of a newly developed dual kV X-ray on-board imager; IMRT for prostate cancer and SRT for early lung cancer. Proceedings 10th Varian European Users Meeting, 2004.
8. Huntzinger C: Dynamic Targeting Image Guided Radio Therapy (IGRT). Proceedings 10th Varian European Users Meeting, 2004.
9. Sabel M: Two clinical use cases of the Varian On-Board Imager. Proceedings 10th Varian European Users Meeting, 2004.
10. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K: Real-time tumour-tracking radiotherapy. *Lancet*. 353:1331-2, 1999.
11. Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, Ezzell GA, Collie AC, Vora SA: Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 53:1130-8, 2002.
12. L. Dong, R. de Crevoisier, M. Bonnen, A. Lee, R. Cheung, H. Wang, J. O'Daniel, R. Mohan, J. Cox, D. Kuban: Evaluation of an ultrasound-based prostate target localization technique with an in-room CT-on-rails. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 60, 332-333, 2004.
13. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, Aubin M, Gottschalk AR, Hsu IC, Lowther D, Liu YM, Shinohara K, Verhey LJ, Weinberg V, Roach M 3rd. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 57:635-44, 2003.
14. O'Daniel JC, Dong L, Zhang L, Wang H, Tucker SL, Kudchadker RJ, Lee AK, Cheung R, Cox JD, Kuban DA, Mohan R. Daily bone alignment with limited repeat CT correction rivals daily ultrasound alignment for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 71:274-80, 2008.
15. Wong JR, Gao Z, Uematsu M, Merrick S, Machernis NP, Chen T, Cheng CW. Interfractional Prostate Shifts: Review of 1870 Computed Tomography (CT) Scans Obtained During Image-Guided Radiotherapy Using CT-on-Rails for the Treatment of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1; 72:1396-401, 2008.
16. Fung AY, Wong JR, Cheng CW, Lisa Grimm S, Uematsu M. A comparison of two image fusion techniques in ct-on-rails localization of radiation delivery. *Phys Med*. 21:113-9, 2005.
17. Wong JR, Grimm L, Uematsu M, Oren R, Cheng CW, Merrick S, Schiff P Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 61:561-9, 2005.
18. Cheng CW, Wong J, Grimm L, Chow M, Uematsu M, Fung A. Commissioning and clinical implementation of a sliding gantry CT scanner installed in an existing treatment room and early clinical experience for precise tumor localization. *Am J Clin Oncol*. 26:e28-36, 2003.
19. Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, Terahara A, Ohtomo K: Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48:449-57, 2000.
20. Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M.: Does Image-Guided Radiotherapy Improve Toxicity Profile in Whole Pelvic-Treated High-Risk Prostate Cancer? Comparison Between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 73:53-60, 2009.
21. <http://www.uptodate.com/home/index.html>
22. Soete G, Verellen D, Storme G. Image guided radiotherapy for prostate cancer. *Bull Cancer*. 95:374-80. Review, 2008.
23. Sharpe MB, Craig T, Moseley DJ: Image Guidance: Treatment Target Localization Systems. In: IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.
24. Kupelian P, Meyer JL: Prostate Cancer: Image Guidance and Adaptive Therapy. In: IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.
25. Meyer JL, Leibel S, Roach M, Vijayakumar S: New Technologies for the Radiotherapy of Prostate Cancer. A Discussion. In: IMRT-IGRT-SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy (ed. Meyer JL), Karger, Basel, 2007.
26. Schubert LK, Westerly DC, Tomé WA, Mehta MP, Soisson ET, Mackie TR, Ritter MA, Khuntia D, Harari PM, Paliwal BR.: A comprehensive assessment by tumor site of patient setup using daily MVCT imaging from more than 3,800 helical tomotherapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.73:1260-9. 2009.

8.3.5. Brahiterapija prostate

Primož Petrič

8.3.5.1. Uvod

Brahiterapija je oblik liječenja zračenjem pri kojemu se radioaktivni izvor zračenja postavlja u tumor ili u njegovu blizinu. Brahiterapija se prema trajanju zračenja dijeli na trajnu ili privremenu. Pri trajnoj brahiterapiji, izvori ostaju ugrađeni u tkivu u kojemu se postupno razgrađuju. Kod privremene brahiterapije izvori ili vodilice za naknadno uvođenje izvora ostaju u tkivu tijekom postupka (uglavnom nekoliko minuta do nekoliko sati), a uklanjaju se nakon što pacijent primi propisanu dozu. Prema brzini doze koju pacijenti primaju, postupci se dijele na niskodoznu (*low-dose rate* – LDR), srednjedoznu (*medium-dose rate* – MDR) i visokodoznu (*high-dose rate* – HDR) brahiterapiju. Zadnjih je desetljeća došlo do značajnog napretka u tehnici trajne ugradnje izvora i vodilica za naknadno uvođenje izvora, u primjeni slojevnoga prikazivanja pri planiranju brahiterapije te do napretka u kompjutoriziranoj dozimetriji. Ovakav se razvoj odrazio na napredak u različitim područjima primjene brahiterapije, uključujući brahiterapiju prostate. Suvremene tehnike brahiterapije prostate omogućuju konformalnu primjenu visokih tumoricidnih doza na ciljni volumen, vodeći računa o ograničenju doze zbog rizičnih organa. Razina konformiteta doze te mogućnost lokalnog povećanja doze kod brahiterapije veći je nego kod bilo kojeg drugog oblika radioterapije. Brahiterapija prostate povoljna je u usporedbi s drugim pristupima koji se temelje na lokalnom tretmanu, uključujući radikalnu prostatektomiju te suvremene tehnike zračenja.

8.3.5.2. Povijesni pregled

Pasteu i Degrais prvi su godine 1911. opisali brahiterapiju kao pristup liječenju raka prostate. Njihov se postupak sastojao od privremenog transuretralnog postavljanja kapsula radija (1, 2). Dvadesetih godina dvadesetog stoljeća Hugh Hampton Young izvještava o modificiranoj pariškoj tehnici s naizmjeničnim primjenama na uretru, mokraćni mjehur i rektum (3). Ove su se rane tehnike ubrzo prestale primjenjivati zbog sigurnosti od zračenja te komplikacija vezanih uz liječenje. Prvi intersticijski pristup brahiterapiji prostate primjenom kapsula radona opisao je godine 1917. Benjamin Barringer (2), a u pedesetima Flocks sa suradnicima provodi postupak postavljanja trajnih zrnaca ^{198}Au (4). Otvorenu retropubičnu *free-hand* implantaciju izvora ^{125}I uvode u šezdesetima Whitmore i Carlton (5). Udjeli lokalne kontrole postignuti retropubičnim pristupom bili su suboptimalni, a komplikacije značajne (6). Holm sa suradnicima (7) prvi put 1983. opisuje primjenu transrektalnog ultrazvuka (TRUS) za vođenje zatvorene transperinealne implantacije, a postupak dalje razvijaju drugi timovi (8,9). Napredak tehnike TRUS omogućuje implantaciju radioaktivnih zrnaca vođenu ultrazvukom u realnom vremenu (10). Pionirsko iskustvo s privremenom implantacijom niskodoznog (LDR) izvora ^{192}Ir dolazi s klinike Mayo. Martinez je sa suradnicima primjenom Martinez Universal Perineal Interstitial Template (MUPIT) obavio transperineal-

nu intersticijsku implantaciju prostate vođenu retropubičnom palpacijom igala kroz kirurški rez. Igle su naknadno ručno punjene trakama ^{192}Ir (11). Sličan pristup s poticajnim rezultatima primijenio je Puthawala sa suradnicima (12). Najduže iskustvo s privremenom brahiterapijom s visokodoznim (HDR) ^{192}Ir imao je Kiel iz Njemačke (13). Najnovija dostignuća planiranja kompjutoriziranog tretmana, uključujući intraoperativnu optimizaciju u realnome vremenu (14), omogućila su poboljšanja prikaza, sustava postavljanja izvora i tehnike implantacije izvora pružajući osnovu za daljnji razvoj ove privlačne opcije za liječenje.

8.3.5.3. Indikacije, kontraindikacije

Trajna intersticijska brahiterapija kao monoterapija odgovarajući je način liječenja za bolesnike niskog rizika s visokom vjerojatnošću bolesti ograničene na prostatu (stadij T1b-T2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason zbroj <7). Kandidati za brahiterapiju u kojih postoji značajan rizik od ekstraprostatičnog širenja trebali bi se dodatno liječiti perkutanim zračenjem (*external beam radiation therapy* – EBRT). Kombinacija EBRT-a i privremene brahiterapije indicirana je u oboljelih od raka prostate koji imaju tumor stadija do T3b, bilo kojeg Gleasonova zbroja i bilo koju početnu razinu PSA. U bolesnika s lokaliziranim niskorizičnim rakom prostate može se rabiti samo privremena brahiterapija. Infiltracija vrata mokraćnoga mjehura, udaljene metastaze, značajni opstruktivni simptomi, smještaj iza pubičnog luka zdjelice, komorbiditet koji isključuje anesteziju i očekivano preživljenje kraće od 5 godina kontraindikacije su za trajnu ili privremenu brahiterapiju. Savjetuje se izbjegavati privremenu implantaciju u pacijenata u kojih volumen žlijezde prelazi 60 cm³, s razdobljem od zadnje transuretralne resekcije (TURP) kraćim od 6 mjeseci, kad postoji veliki volumni defekt prostate nakon prethodno provedene TURP, odnosno u bolesnika u kojih je udaljenost između prostate i rektalne sluznice manja od 5 mm (15, 16).

8.3.5.4. Radioaktivni izvori u brahiterapiji prostate

Kod trajne LDR brahiterapije upotrebljavaju se inkapsulirana zrnca radioaktivnog joda (^{125}I) i paladija (^{103}Pd). Ova dva izotopa karakteristična su po svojoj niskoj energiji zračenja (prosječna energija fotona 28 keV, odnosno 21 keV). Vrijednosti poludebljine olova za ^{125}I i ^{103}Pd iznose 0,03 mm, odnosno 0,02 mm olova, zbog čega je lako postići zaštitu od zračenja. HDR izvori radioaktivnog iridija (^{192}Ir) koji emitiraju fotone prosječne energije od 380 keV upotrebljavaju se za privremene HDR implantate. Zbog više fotonske energije ^{192}Ir njime se, u usporedbi s ^{125}I ili ^{103}Pd , postiže veći doseg zračenja u tkivu. Poludebljina olova za ^{192}Ir iznosi 6 mm. Izvor je pohranjen u olovnom kućištu uređaja za naknadno punjenje i spojen na elastičnu žicu. Pomoću računalom upravljano prijenosa izvora u propisanom vremenu od uređaja za naknadno punjenje do raznih točaka u intersticijskim iglama postiže se konformalna primjena doze na ciljni volumen. Ova tehnika dodatno smanjuje izlaganje kliničkog osoblja zračenju.

8.3.5.5. Trajna brahiterapija prostate

Tehnika

Postoje različiti pristupi prethodnom planiranju i načinu postavljanja zrnaca pri trajnoj brahiterapiji prostate. Prijeoperacijsko planiranje razrađeno 1985. (17) temelji se na studiji procjene volumena TRUS-om koje se provodi nekoliko tjedana prije implantacije. Dobiju se poprječni presjeci prostate od baze do apeksa, s matricom projiciranom na anatomske strukture volumena implantata. Na temelju ovih slikovnih prikaza određuju se optimalni položaji i broj zrnaca kako bi se zadovoljili kriteriji dozimetrijske evaluacije. Ovaj postupak ostavlja fizičaru i onkologu-radiologu dovoljno vremena za vrjednovanje različitih planova i odabir optimalnoga rješenja. Sama se implantacija obavlja nakon nekoliko tjedana. Pacijent i ultrazvučna sonda s perinealnim predloškom za vodilice precizno se namještaju u skladu s prethodno planiranim izmjerama. U prostatu se uvode igle vodilice i deponiraju zrnca uz izravnu vizualizaciju s pomoću TRUS-a, poštujući prethodno planirane alfanumeričke koordinate. Unos obično počinje s najbližim prednjim iglama, krećući se prema stražnjim dijelovima žlijezde kako bi se izbjegla interferencija na TRUS-u. Moguće ograničenje pristupa s pomoću prethodnog planiranja jest to što se trebaju obaviti dva odvojena postupka. Dodatno, postizanje precizne reprodukcije geometrijskih odnosa prostate i perinealnog predloška za vodilice tijekom implantacije nije uvijek jednostavno. Metodu intraoperacijskoga prethodnog planiranja pionirski je primijenio Messing sa suradnicima (18), a poboljšana je uporabom posebno razvijenih softverskih aplikacija koje omogućuju da se optimizacijski algoritam pokrene intraoperativno, neposredno prije implantacije zrna. U načelu se postupak sastoji od snimanja slikovnih prikaza prostate s pomoću TRUS-a, konturiranja, te intraoperacijskog prethodnog planiranja pomoću računala. Softverska aplikacija nastoji zadovoljiti dozimetrijske zahtjeve, čime se dobije prethodni plan koji se poslije može poboljšati ručno. Potom slijedi uvođenje igala i postavljanje zrnaca. Dozimetrijska procjena rutinski analiziranih parametara histograma doze i volumena prikazuje usporediv ili bolji rezultat ove metode od prijeoperativnog planiranja (19-26).

Brahiterapiju odlikuje primjena vrlo visoke doze zračenja na prostatu. Područja viših doza (»vruće točke«) pojavljuju se blizu izvora radioaktivnosti, dok se doze snižavaju s udaljavanjem od izvora (»hladne točke«). Zbog neizbježne nehomogenosti doze, moguće su znatne razlike u profilu doze između dvaju implantata s istovjetnom minimalnom perifernom dozom u implantiranom volumenu. Razlike u pristupima postavljanju zrnaca koji su primjenjivani u različitim institucijama očituju se u varijacijama interne raspodjele izodoza. Pri isključivo ravnomjernom postavljanju, relativno veliki broj zrnaca niske radioaktivnosti raspoređuje se po cijeloj prostati. Budući da je pojedinačni doprinos svakoga zrna propisanoj dozi nizak, ova je metoda manje zahtjevna glede točnosti postavljanja zrna. Međutim, zahvaljujući niskoj aktivnosti pojedinačnoga zrna postoji opasnost od pojave »hladnih točaka« na rubovima prostate, dok visoke doze u središtu prostate mogu uzrokovati predoziranje uretre. Kada se izvodi isključivo periferno postavljanje, na periferiju prostate postavlja se ukupno manji broj zrnaca veće aktivnosti, čime se štedi središnji dio. U

idealnom slučaju rezultat bi trebale biti niže doze na uretru i dobra pokrivenost rubova prostate. Međutim, u slučaju i najmanje pogriješke pri postavljanju zrna ili njihovu pomicanju, moguć je nastanak »hladnih točaka« na periferiji i »vrućih točaka« u uretri ili rektumu. Pri modificiranom ravnomjernom perifernom postavljanju relativno velik broj zrnaca niske aktivnosti raspoređuje se po perifernom području, apeksu i bazi, dok se manji broj zrnaca postavlja u središnje uretralno područje. Time se poštedi uretra i smanjuje učinak mogućega krivog postavljanja ili pomicanja zrnca na dozimetrijski rezultat (15).

Propisivanje doze

Kada se primjenjuje tehnika retropubične implantacije, elipsoidni volumen prosječne veličine jednake prostati prima prilagođenu perifernu dozu od 160 Gy (8,9). Stvarna izračunana doza na površinu prostate približno je 10% niža (144 Gy). U studiji Stocka i suradnika pokazano je poboljšanje stope biokemijske kontrole u pacijenata liječenih s ^{125}I , dosižući razine D90 od ≥ 140 Gy. Ove su razlike bile najizraženije u visokorizičnih pacijenata s vrijednostima PSA višima od 10 (27). U studiji Kollmeiera i suradnika analizirana su 243 pacijenta tretirana u ranim godinama primjene programa brahiterapije prostate. Pacijenti koji su primili optimalni D90 (≥ 140 Gy za implantate ^{125}I i ≥ 100 Gy za implantate ^{103}Pd) imali su osmogodišnje preživljenje bez biokemijskog relapsa bolesti (*biochemical relaps free survival* – BRFS) od 82%, u usporedbi sa 68% oboljelih koji su primi suboptimalne vrijednosti D90 (28). U multiinstitucijskoj analizi koju je proveo Zelefsky sa suradnicima, D90 od ≥ 130 Gy povezana je sa znatno boljim rezultatima (osmogodišnje BRFS od 93% u usporedbi s 76% kod nižih razina D90 ($p < 0,001$)) (29). U nedavnom izvješću Asha i suradnika nema značajne razlike u ishodu između pacijenata koji su primili D90 veću ili manju od 140 Gy, za cijelu istraživanu populaciju od 667 pacijenata ($p = 0,43$). Analiza podskupina pokazala je kako u niskorizičnih pacijenata postoji znatna korelacija između D90 i biokemijske kontrole bolesti ($p < 0,01$), što se ne može pokazati za pacijente srednjeg i visokog rizika (30).

Danas većina centara uglavnom propisuje minimalne periferne doze od 145 Gy, odnosno 120-130 Gy za monoterapiju s ^{125}I i ^{103}Pd . Odgovarajuće doze *boosta* nakon 40-50 Gy konvencionalno frakcionirane EBRT iznose 100-110, odnosno 80-90 Gy (15). Kada se primjenjuje modificirani ravnomjerni način perifernog postavljanja, značajni dio periferne zone pokriva se 150% izodozom uz održanje doze na uretru ispod te razine.

Dozimetrija i evaluacija nakon postavljanja implantata

Za procjenu kvalitete implantata i postimplantacijsku analizu DVH poželjno je učiniti slojevni prikaz prostate za približno mjesec dana, nakon povlačenja većine edema prostate uzrokovanog brahiterapijom (31,32). Snime se aksijalne slike prostate i unesu u računalni sustav za planiranje liječenja. Identificiraju se izvori i ocrtaju prostata i rizični organi kako bi se omogućila procjena parametara DVH za ciljne i rizične organe. Dodatno, poželjno je obaviti kvalitativni pregled slika prostate nakon implantacije s raspodjelom izodoza kako bi se utvrdile potencijalne hladne ili vruće točke ili pomaci zrnaca. Postimplantacijska dozimetrija i evaluacija uz točno evidentiranje rezultata, važan su postupak osiguranja kvalitete s kliničkim i pravnim implikacijama.

Rezultati

Rak prostate bolest je s dugim prirodnim tijekom. Zbog činjenice da mnogi oboljeli od raka prostate umiru od drugih uzroka, za izvještavanje o rezultatima liječenja trajnom ili privremenom brahiterapijom služe tzv. zamjenski ishodi, kao što je BRFS. Pri interpretaciji i usporedbi rezultata različitih istraživača potrebno je voditi računa o različitostima definicija biokemijskog relapsa i čimbenicima vezanima uz liječenje i bolest (rizične grupe).

Zeleftsky i suradnici u nedavnoj su velikoj multiinstitucijskoj analizi dugoročnih rezultata u 2 693 pacijenta odredili stupanj tumora, Gleasonov zbroj, prijetepijski PSA i nadir PSA, godinu liječenja i kvalitetu postbrahiterapijske dozimetrije kao prediktore ishoda bolesti. Posebno je nadir PSA od $\leq 0,5$ ng/mL bio povezan s dugotrajnom biokemijskom kontrolom. Osmogodišnje BRFS bilo je 92%, 86%, 79% i 67% za pacijente u kojih su vrijednosti nadira PSA iznosile 0-0,49, 0,5-0,99, 1,0-1,99 i $>2,0$ ng/mL ($p < 0,001$). Kvaliteta implantata koja se odražava na vrijednost D90 (doza koju je primilo 90% prostate) bila je jedini čimbenik podložan našoj kontroli koji utječe na dugoročni rezultat. Među pacijentima u kojih je ^{125}I D90 bio ≥ 130 Gy, osmogodišnje BRFS bilo je 93% za razliku od 76% u pacijenata s nižim razinama D90 ($p < 0,001$) (29). U europskoj multicentričnoj analizi koja je uključivala 1 050 pacijenata liječenih transperinealnom implantacijom trajnih zrnaca, BRFS nakon tri godine procijenjen je na 93%, 88% i 80% za pacijente iz niskorizične, srednjerizične, odnosno visokorizične skupine (33). Stope BRFS-a prema izvještajima o studijama obavljenim u pojedinačnim institucijama jesu 85-95%, 60-95% i 40-80% za niskorizične, srednjerizične, odnosno visokorizične skupine (20, 27, 28, 34-40).

Nuspojave i komplikacije

Uz brahiterapiju prostate vezuje se minimalni i uglavnom samoograničavajući kratkoročni i dugoročni morbiditet. Prevladavaju privremene akutne urinarne nuspojave nakon brahiterapije prostate. Najčešće su nuspojave učestali nagon na mokrenje, mokrenje tankim mlazom ili urinarna retencija i disurija. Ovi se simptomi povezuju s prostatitisom, uretritisom i edemom prostate koje uzrokuje implantat i uglavnom se učinkovito olakšavaju primjenom alfa-blokatora. Gotovo svi pacijenti iskuse određenu razinu akutnih urinarnih nuspojava, dok su dugoročne komplikacije rijetke. Ereksijska disfunkcija pojavljuje se u 24-50% pacijenata (41). Rektalne se komplikacije razvijaju rjeđe i uključuju tenezme, meku stolicu i rektalno krvarenje. Kasno krvarenje, ulceracije rektuma ili formiranje fistula rijetke su nuspojave.

Pregledom literature Stone i Stock ustanovili su da se postimplantacijska retencija urina pojavljuje u 1,5-22% pacijenata. Značajni simptomi opstrukcije ili perzistentna retencija urina koja zahtijeva TURP pojavili su se u 0-9% pacijenata. Rizik od inkontinencije urina u pacijenata bez prethodne TURP bio je nizak. Potencija je očuvana u 34 – 86% pacijenata u razdoblju od 1 do 6 godina nakon brahiterapije. Radijacijski se proktitis pojavio u 1-21%, a rektalno-prostatična fistula u 1-2% pacijenata (42). Kleinberg sa suradnicima sazeo je urinarne, rektalne i seksualne simptome koji se pojavljuju tijekom prvih 12 mjeseci nakon monoterapije s ^{125}I kod 31 pacijenta. Unutar prva dva mjeseca nakon implantacije nokturiya se pojavila u 80%, a blaga dizurija u 48% pacije-

nata. Povećan motilitet crijeva, meka stolica i tenezmi pojavili su se u 25%, a bezbolno samoograničavajuće rektalno krvarenje u 47% oboljelih. Prolazna ulceracija rektuma razvila se u 16%, a rektoprostaticna fistula u jednog bolesnika. Neugoda pri erekciji i ejakulaciji zabilježena je u 28% prije potentnih pacijenata i trajala je 6-24 mjeseca (43). U izvještaju Browna i suradnika 79% pacijenata iskusilo je urinarni morbiditet nakon transperinealne brahiterapije s ^{125}I . Incidencija ukupnoga urinarnog morbiditeta 1. 2. i 3. stupnja bila je, redom, 37%, 37%, odnosno 6%, uz povećanu učestalost nokturije kao najčešće nuspojave. U 78% takvih pacijenata nuspojave su se razriješile tijekom jedne godine. Nakon 12 mjeseci, 22% pacijenata imalo je perzistentni blagi urinarni morbiditet. Nije bilo komplikacija 4. i 5. stupnja. Prosječan broj implantiranih izvora i ukupna aktivnost značajno su korelirali s vjerojatnošću pojave akutnih urinarnih nuspojava (44). Stupanj urinarnih simptoma tipično raste tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon implantacije i postupno se vraća na osnovnu vrijednost ili ostaje blago povećan u većine bolesnika unutar jedne godine (42, 44, 45). U nedavnoj studiji Bittnera i suradnika nije utvrđena povećana pojava kasnih urinarnih komplikacija u pacijenata koji su imali ozbiljne akutne urinarne nuspojave povezane s brahiterapijom (46). Striktura uretre neuobičajena je komplikacija kod brahiterapije prostate. U studiji Merricka i suradnika rizik od strikture uretre nakon 9 godina iznosi 3,6%, s medijanom vremena razvoja od 2,4 godine. Membranozni dio uretre zahvaćen je u svim slučajevima i moguće je ustanoviti korelaciju s prekomjernim dozama koje prima ova regija (47).

8.3.5.6. Privremena brahiterapija prostate

Razvoj uređaja za naknadno uvođenje izvora zračenja koji se koriste izvorima ^{192}Ir visoke aktivnosti i napredak slikovnog prikazivanja i računalne tehnologije omogućio je primjenu HDR brahiterapije prostate u kliničkoj praksi rastućega broja centara. Postoje fizikalne i radiobiološke prednosti, kao i prednosti u pogledu zaštite od zračenja i praktičnosti ovoga pristupa u liječenju uspoređenog s trajnom LDR brahiterapijom (48).

Važna fizikalna prednost HDR brahiterapije jest mogućnost provedbe optimiziranja plana liječenja nakon postavljanja igala kako bi se postigao visoki konformitet doze. Dok čak i najmanja pogreška pri postavljanju zrnaca ^{125}I ili ^{103}Pd u postupku implantacije ili njihovo pomicanje nakon postavljanja mogu uzrokovati da konformitet distribucije doze u žlijezdi ne bude optimalan, male nepreciznosti pri uvođenju igala za HDR brahiterapiju mogu se riješiti postupkom optimiziranja plana liječenja. Tehnologija udaljenoga naknadnog uvođenja izvora omogućuje precizno i kontrolirano zadržavanje pojedinačnoga pomičnog izvora visoke aktivnosti ^{192}Ir u određenom položaju unutar igle tijekom propisanoga vremena. Izvor je pričvršćen za kraj elastične žice kontrolirane s pomoću uređaja za naknadno punjenje. Primjenom pojedinačne optimizacije vremena ekspozicije i položaja izvora ^{192}Ir na temelju informacije sa slojevitog 3D prikaza, ovaj postupak omogućuje konformalnu primjenu visoke doze na periferiju prostate pridržavajući se ograničenja doze na rizične organe. U konačnici je moguće precizno ciljano diferentno povećanje doze koju prima područje makroskopskog tumora u žlijezdi ili odgovarajuće pokrivanje područja ekstrakapsularnog širenja tumora ili uključivanje

sjemenih mjehurića. Druga prednost ovakvoga pristupa jest da liječenje traje nekoliko minuta po sjednici, za razliku od tjedana liječenja trajnim implantatom niske aktivnosti. Skraćivanje liječenja smanjuje nesigurnost povezanu s promjenama položaja izvora i promjenama volumena i oblika prostate.

S radiobiološke točke gledanja čini se da je HDR brahiterapija najefikasniji način postizanja eskalacije biološki ekvivalentne doze. U literaturi postoje izvještaji koji sugeriraju da adenokarcinomi prostate mogu imati nizak omjer alfa/beta, slično kao kod kasnoodzivnoga normalnoga tkiva, što ih čini osjetljivijim na hipofrakcionirano liječenje (49-53). HDR brahiterapija posebno je prilagođeni oblik hipofrakcioniranog liječenja raka prostate, jer omogućuje precizno ugađanje doze u području rizičnih organa. Ovo otklanja uzroke zabrinutosti za mogući kasni morbiditet. Danas se, međutim, niskim omjerima alfa/beta treba koristiti s oprezom.

U pogledu prednosti koje HDR brahiterapija ima na području zaštite od zračenja, u njezinoj se primjeni ne rabe otvoreni radioaktivni izvori, a nema ni dodira osoblja rukama s radioaktivnim materijalom tijekom postupka ili rizika od gubitka izvora. Budući da su implantati privremeni, pacijent može biti otpušten nakon zahvata bez ograničavanja osobnih kontakata.

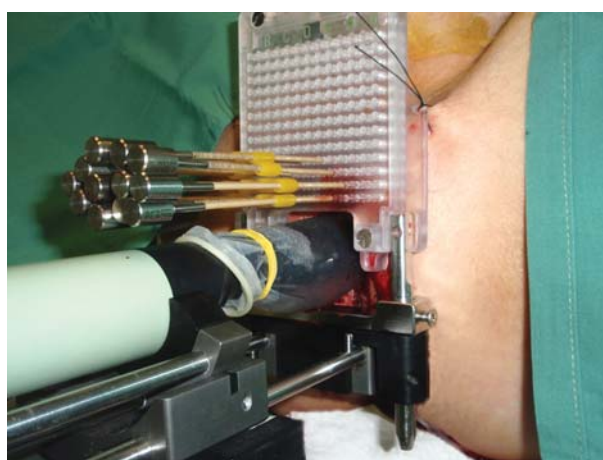
Imajući u vidu široki raspon kriterija za odabir pacijenata, gore navedene prednosti čine privremenu HDR brahiterapija privlačnim pristupom u liječenju raka prostate.

Tehnika

Postoje brojni pristupi implantaciji i planiranju privremene brahiterapije prostate, uključujući i dozimetriju u realnome vremenu (14, 16). Svi ovi pristupi imaju neke zajedničke osobine. Najnovije tehnike implantacije sastoje se od uvođenja igle vođene TRUS-om, slojevnog prikazivanja i konturiranja, te rekonstrukcije položaja igala i trodimenzijske optimizacije doze. Postoje različiti pristupi rasporedu postavljanja igala (16). Neke skupine primjenjuju homogenu distribuciju igala i prilagođuju dozu stvaranjem »vrućih točaka« u vidljivim područjima tumorske infiltracije. Drugi, također se koristeći jednolikim uvođenjem igala, primjenjuju homogenu distribuciju doze bez »vrućih točaka« u određena područja u prostati. I konačno, neke se grupe koriste malim brojem igala postavljenih u periferno područje koje je vjerojatno najčešće ishodište tumora (54). Bez obzira na geometrijski raspored uvođenja igala, minimalna frakcijska doza kojoj je izložena površina prostate vrlo je jednolična i kreće se od 3 do 10 Gy, ovisno o postupku propisivanja doze. Međutim, profil doze zračenja u prostati može se značajno razlikovati kada periferna zona primi 100 do 200% doze na površini prostate (16). U nastavku je opisana tehnika koja se najčešće primjenjuje na Onkološkom institutu u Ljubljani.

Većina je naših pacijenata sa srednjim do visokim rizikom od raka koji primaju brahiterapiju kao *boost* nakon EBRT-a. Pet tjedana prije implantacije, obično prije početka EBRT-a, obavi se studija TRUS-om radi procjene veličine i oblika prostate i za procjenu eventualne smetnje pubičnog luka za brahiterapiju. Dan prije provedbe postupka obavi se prijeoperativno čišćenje crijeva. Perioperativno se daju kinolonski antibiotici. U operacijskoj dvorani nakon postavljanja spinalne anestezije pacijent se postavlja u položaj za litotomiju, pripremi i pokrije, te se uvede Foleyjev kateter ispunjen aeriranim gelom koji

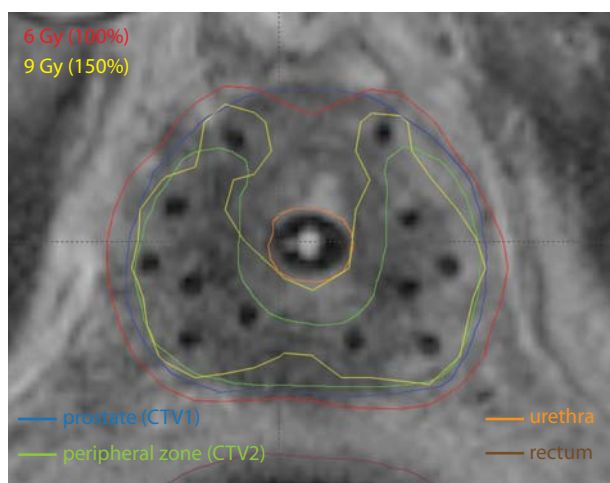
olakšava vizualizaciju uretre. Plastični perinealni predložak postavlja se na sondu TRUS-a koja se uvodi u rektum. Prostata se namjesti prema predlošku, tako da stražnji red otvora na predlošku leži na stražnjem rubu žlijezde ili malo iza njega, u ravnini s njezinim najvećim promjerom, tako da se linija D poklapa s položajem. Nemagnetično željezno markersko zrno uvodi se u apeks pod kontrolom TRUS-a, kako bi poslije bilo moguće provjeriti dubinu igle na dvama ortogonalnim rentgenskim filmovima neposredno prije provedbe zadnje frakcije zračenja. Plastične igle za naknadno punjenje uvode se pod kontrolom TRUS-a (sl. 8-23.). Najprije se uvode prednje vodilice kako bi se smanjile smetnje na slikovnim prikazima TRUS-a dok se uvode preostale igle. Igle se raspoređuju po periferiji, tako da se relativno veći broj igala postavlja na stražnje i posterolateralne dijelove periferne regije, gdje je poželjno pažljivo pratiti distribuciju doze (blizina rektuma) i gdje se najvjerojatnije može očekivati prisutnost tumora (54). Igle nastojimo uvesti do dubine na kojoj je moguće osigurati odgovarajuću dozu za odgovarajuću pokrivenost dozom baze prostate, što znači da vrhovi igala obično prođu iza baze, do vrata mokraćnoga mjehura. Kada se završi s uvođenjem, sonda TRUS-a se uklanja, predložak se šivanjem pričvrsti za perinealnu kožu i dodatno učvrsti s pomoću ljepljive trake. Potom se obavlja cistoskopija. Iglama se rukuje uz izravnu vizualizaciju vrata mokraćnoga mjehura. Igle se pažljivo pomiču prema naprijed dok se ne utvrdi odignuće mjehurne stijenke (sl. 8-24.). Igle koje presijeku ili perforiraju mokraćni mjehur se izvlače. Na kraju se ukloni cistoskop, a igle se učvrste titanskim vijkom na predlošku. Nakon implantacije položaj se igala kontrolira magnetnom rezonancijom. Preporučeni protokol pregleda obuhvaća T2 otežanu *fast spin echo* sekvencu (T2* FSE) debljine sloja 4 mm u modificiranoj transverzalnoj ravnini (okomita na igle), te u modificiranoj koronarnoj i modificiranoj sagitalnoj ravnini (paralelne s iglama). Dodatno se radi *fast recovery fast spin echo T2* otežana (T2*FR FSE) sekvencu s izotropnim vokselom veličine 1 mm. Tom se sekvencom poboljšava prostorna komponenta snimanja i time se smanjuje grješka u procesu rekonstrukcije položaja igala i olakšava konturiranje. Konturiranje, rekonstrukcija položaja igala i planiranje doza provode se u T2*FR FSE sekvenci i u modificiranoj transverzalnoj ravnini u T2* FSE sekvenci. Za konturiranje se rabi modificirana transverzalna ravnina u T2* FSE sekvenci. Najprije se prostata (klinički ciljni volumen 1 – CTV1) i periferna zona (CTV2) ocrtavaju odvojeno. Potom se prikazu uretra, mokraćni mjehur, rektum i bulbus penisa. Tijekom postupka konturiranja dostupan je



Slika 8-23. Transperinealna privremena implantacije plastične igle za naknadno punjenje uvode se pod kontrolom TRUS-a



Slika 8-24. Kada se završi s uvođenjem, obavlja se cistoskopija. Iglama se rukuje uz izravnu vizualizaciju vrata mokraćnoga mjehura. Igle se pažljivo pomiču prema naprijed dok se ne utvrdi odignuće stijenke mjehura (strjelica). Igle koje presijeku ili perforiraju mokraćni mjehur se izvlače se.



Slika 8-25. Poprječni MR prikaz prostate s postavljenim intersticijskim plastičnim iglama. Dvanaest igala raspoređeno je po perifernom području. Relativno veći broj igala postavlja se dorzolateralno na žlijezdu. Dobiva se visokokvalitetni prikaz mekoga tkiva s pomoću MR-a, što omogućuje točno ocrtavanje vanjskih površina žlijezde, periferne zone i rizičnih organa. Nakon pojedinačne optimizacije vremena ekspozicije i položaja izvora ^{192}Ir u iglama ovaj postupak omogućuje konformalnu primjenu izodoze pridržavajući se propisane doze. Zbog rasporeda postavljanja igala i postupka planiranja doze, visokodozna se područja nalaze u perifernim zonama prostate. Doza na ureteru održava se na manje od 150% od propisane doze.

prikaz područja interesa u svim trima ravninama preko programske potpore DICOM softverom, što olakšava razumijevanje prostornih odnosa između regija na kojima se radi i potpuno iskorištavanje visokokvalitetnoga prikaza mekoga tkiva koji omogućuje MR.

U strategiji koju trenutno primjenjujemo, kombinaciji EBRT-a i jednokratne privremene implantacije, daje se *boost* od tri brahiterapijske sjednice s intervalom od 8 sati. Kada se optimirani plan liječenja provede, a DVH parametri za ciljni organ i rizične organe zadovolje ograničenja u našem odjelu (sl. 8-25.), plan se odobrava i pacijent prebacuje u zaštićenu prostoriju na aplikaciju. Prva se sjednica izvodi popodne istog dana kada je obavljena implantacija. Prije treće sjednice naprave se dvije ortogonalne rentgenske snimke kako bi se potvrdila dubina igala procjenom udaljenosti između vrhova igala i markera na apeksu prostate. U slučaju suboptimalnog položaja igle se uklanjaju i treća se sjednica obavlja tjedan dana poslije. Za vrijeme izvođenja postupka pacijent je u odgovarajućoj analgeziji. Nakon zahvata uklanjaju se kateteri i perinealni predložak, a pacijent se otpušta nakon 24 sata.

Propisivanje doze

Kod privremene brahiterapije prostate rabe se različiti načini propisivanja doza. Kad se brahiterapija primjenjuje kao *boost* komplementarno s EBRT-om (obično 45-54 Gy, konvencionalnog frakcioniranja), propisana doza varira među institucijama i ovisi o razvoju temeljenom na dokazima (55-58). Najčešće su propisane doze od 6 do 10 Gy (u rasponu od 3 do 10 Gy) po sjednici na površinu prostate. Obično se održavaju dvije do četiri sjednice, s intervalom koji se kreće od nekoliko sati do dva tjedna, što daje ukupnu dozu od 12 do 20 Gy (16). Kod pristupa propisivanju dozi kojim se koristimo danas, *boost* od tri frakcije po 6 Gy primjenjuje se na površinu prostate nakon EBRT-a, uz interval između sjednica od 8 sati. Kada se HDR brahiterapija obavlja kao monoterapija, različiti se autori koriste različitim rasporedima sjednica, primjerice $3 \times 10,5$ Gy, $4 \times 8,5$ Gy, 4×9 Gy (59) ili $4 \times 9,5$ Gy (60, 61). U našem se odjelu za monoterapiju tijekom dviju odvojenih implantacija održava šest sjednica po 6 Gy na površinu prostate.

Rezultati

Rezultati liječenja privremenom HDR brahiterapijom prostate koja se rabi kao *boost* povoljniji su od rezultata trajne implantacije zrnaca. U izvješću Galalaea i suradnika analizirani su rezultati za 611 pacijenata uključenih u tri prospektivna pokusa EBRT-a i dozne eskalacije HDR brahiterapijskog *boosta*. Od 611 pacijenata, 104 su liječena u Seattleu, 198 na Sveučilištu Kiel i 309 u bolnici »William Beaumont«. Prema stadiju, inicijalnom PSA (iPSA) i Gleasonovu zbroju, bolesnici su podijeljeni u rizičnu, I. grupu kod stadija $\leq 2a$, Gleasonova zbroja ≤ 6 te inicijalnog PSA ≤ 10 ng/mL, u II. grupu, kada je

bilo koji od čimbenika rizika viši, a u III. grupu, kada su bilo koja dva rizična čimbenika viša. Upotrebljavana je definicija ASTRO za biokemijski recidiv. Petogodišnja biokemijska kontrola i »uzrok-specifično« preživljenje (*cause specific survival* – CSS) za svih 611 pacijenata iznosili su 77%, odnosno 96%. Petogodišnja biokemijska kontrola iznosila je 96%, 88% i 69%, a petogodišnje CSS 100%, 99% i 95% za I., II., odnosno III. grupu. Rizična grupa, stadij, iPSA i Gleasonov zbroj bili su značajni za predviđanje biokemijske kontrole, dok kratkotrajna neoadjuvantna/konkurentna androgena terapija nije provedena (62). Rezultati su istraživanja provedenih u pojedinačnim institucijama usporedivi (57, 63-69).

Nuspojave i komplikacije

Mali je broj prijavljenih akutnih i durogočnih komplikacija nakon privremenog HDR brahiterapijskog *boosta* na prostatu. Uobičajene akutne nuspojave uključuju prolaznu perinealnu bol i hematome, umjerenu dizuriju, opstruktivne urinarne simptome, cistitis ili proktitis. Kasne nuspojave uključuju cistitis, proktitis, strikture uretre, inkontinenciju i smanjenu potenciju. Prihvatljiv udio kasnih komplikacija RTOG/EORTC 3. stupnja nakon vrlo kvalitetnog liječenja trebao bi biti manji od 5% (16). U izvještaju Mate i suradnika gotovo sve važnije kasne komplikacije bile su genitourinarne po svojoj prirodi, a u 6,7% pacijenata razvile su se strikture uretre. Ove komplikacije postaju neuobičajene uvođenjem modificiranih tehnika implantacije 1993. godine. Pojava gastrointestinalnih komplikacija bila je minimalna pri radijacijskom proktitisu 2. stupnja koji se pojavljuje u 2% pacijenata (63). U izvještaju o 144 pacijenta liječena u Kielu, za procjenu kasnog morbiditeta primijenjena je shema bodovanja toksičnosti RTOG/EORTC. TURP u anamnezi s medijanom intervala od manje od 6 mjeseci do početka zračenja povezana je s visokim rizikom od genitourinarne toksičnosti, a obuhvaća strikture uretre, inkontinenciju ili sklerozu sfinktera mjehura. Od inkontinencije je patilo devet od deset pacijenata koji su bili povrgnuti TURP-u uz medijan intervala do radioterapije veći od 6 mjeseci. Ukupna stopa komplikacija 2. i 3. stupnja bila je niska. Proktitis 1., 2. i 3. stupnja zamijećen je, redom, u 9,7, 6,9, odnosno 4,1% pacijenata, dok su postotci za cistitis iznosili 12,5%, 4,2% odnosno 2,1%. Nije bilo pojave genitourinarne ili gastrointestinalne toksičnosti 4. ili 5. stupnja (13, 55). Na temelju rezultata primjene RTOG/EORTC bodovanja Pellizzon sa suradnicima izvještava o akutnom i kasnom morbiditetu u 119 pacijenata liječenih HDR brahiterapijom koja je *boost* nakon EBRT-a. Akutne genitourinarne i gastrointestinalne komplikacije 1.-2. stupnja pojavile su se u 18,5%, odnosno u 10% pacijenata. Kasni morbiditet 1.-2. stupnja razvio se u 12%, odnosno u 4,5% oboljelih. Nisu utvrđene akutne ili kasne komplikacije 3.-4. stupnja (67). Duchesne sa suradnicima procijenio je kumulativnu pojavu i stope prevalencije svih kasnih komplikacija 2. ili višeg stupnja nakon *boosta* HDR brahiterapijom. Nakon pet godina kumulativna je incidencija iznosila 25% za toksičnost za urinarne, 11% za rektalne i 77% za erektilne funkcije (prethodni tretman normalne erektilne funkcije). Odgovarajući postotci prevalencije iznosili su 8%, 3%, odnosno 45%, tim redom, što pokazuje da je metodom akturijalne incidencije previsoko procijenjen toksični teret (70). U izvještaju Demanasa sa suradnicima, stopa kasnoga urinarnog morbiditeta 3. i 4. stupnja iznosi-

la je 6,7%, odnosno 1% i bila je u snažnoj korelaciji s prethodnom TURP u anamnezi. Nijedan pacijent nije imalo morbiditet rektuma 3. ili 4. stupnja. Seksualna potencija očuvana je u 67% pacijenata (64). Akimoto je sa suradnicima primjenom RTOG/EORTC bodovanja dobio podatke o akutnim genitourinarnim nuspojavama u 67 pacijenata koji su liječeni hipofraktioniranom EBRT (17×3 Gy, tri puta tjedno) i brahiterapijom kao *boostom* 2×9 Gy. Toksičnost 0.-1. stupnja, pretežno zbog dizurije, povećane učestalosti mokrenja i nokturije, zabilježena je u 63% pacijenata. Nuspojave 2.-3. stupnja razvile su se u 37% pacijenata. Akutnih nuspojava 4.-5. stupnja nije bilo. Mogla bi se pokazati korelacija između uretralne doze i stupnja komplikacija (71).

8.3.5.7. Zaključak

Trajna ili privremena brahiterapija zanimljiva je mogućnost liječenja oboljelih s lokaliziranim rakom prostate. Rezultati su liječenja povoljni, a stopa izlječenja bez komplikacija visoka.

Literatura

1. Pasteau O, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *Journal d'Urologie (Paris)* 1913; 4:341-366.
2. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915-1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3):712-718.
3. Young H. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 34:93-98.
4. Flocks R, Kerr H, Elkins H, et al. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold: A follow-up report. *J Urol* 1959; 71:628-633.
5. Whitmore W, Hilaris B, Grabstald H, et al. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1972; 108:918-920.
6. Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997; 158(1):23-29.
7. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. Transperineal I-125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130:283-286.
8. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD, et al. Prostate brachytherapy: importance of technique. *J Clin Oncol* 1996; 14(6):1965-1967.
9. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80:442-453.
10. Stone NN, Ramin SA, Wesson MF, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection combined with real-time interactive transrectal ultrasound guided transperineal radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1995; 153:1555-1560.
11. Martinez A, Benson RC, Edmundson GK, et al. Pelvic lymphadenectomy combined with transperineal interstitial implantation of iridium-192 and external beam radiotherapy for locally advanced prostatic carcinoma: technical description. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(4):841-847.
12. Puthawala AA, Syed AM, Austin PA, et al. Long-term results of treatment for prostate carcinoma by staging pelvic lymph node dissection and definitive irradiation using low-dose rate temporary iridium-192 interstitial implant and external beam radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(8):2084-2094.
13. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):81-90.
14. Kovacs G, Melchert C, Sommerauer M, Walden O. Intensity modulated high dose rate brachytherapy boost complementary to external beam radiation for intermediate- and high-

- risk localized prostate cancer patients-how we do it in Lübeck, Germany. *Brachytherapy* 2007 6(2):142-148.
15. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:789-799.
 16. Kovacs G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74:137-148.
 17. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3:240-249.
 18. Messing EM, Zhang JBY, Rubens DJ, et al. Intraoperative optimized inverse planning for prostate brachytherapy: Early experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:801-808.
 19. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Intraoperative real-time planned conformal prostate brachytherapy: post-implantation dosimetric outcome and clinical implications. *Radiother Oncol* 2007; 84(2):185-189.
 20. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1):65-70.
 21. Gewanter RM, Wu C-S, Laguna JL, et al. Intraoperative preplanning for transperineal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:337-380.
 22. Wilkinson DA, Lee EJ, Ciezki JP, et al. Dosimetric comparison of preplanned and OR-planned prostate seed brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1241-1244.
 23. Beyer DC, Shapiro RH, Puente F. Real-time optimized intraoperative dosimetry for prostate brachytherapy: A pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1583-1589.
 24. Kaplan ID, Meskell EJ, Soon SJ, et al. Intraoperative treatment planning for radioactive seed implant therapy for prostate cancer. *Urology* 2000; 56:492-495.
 25. D'Amico AV, Cormack R, Tempany CM, et al. Real-time magnetic resonance image-guided interstitial brachytherapy in the treatment of select patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:507-515.
 26. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen H, et al. Postimplantation dosimetric analysis of permanent transperineal prostate implantation: Improved dose distributions with an intraoperative computer-optimized conformal planning technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:601-608.
 27. Stock RG, Stone NN, Tabert A, et al. A dose response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:101-108.
 28. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3):645-653.
 29. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):327-333.
 30. Ash D, Al-Quaisieh B, Bottomley D, et al. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79(2):185-189.
 31. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, et al. Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1111-1115.
 32. Waterman FM, Yue N, Corn BW, et al. Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1069-1077.
 33. Guedea F, Aquilo F, Langley S, et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80(1):57-61.
 34. Grimm P, Blasko J, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:31-40.
 35. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:839-850.

36. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PG, Cavanagh W. 125-Iodine/103-Palladium brachytherapy with or without neoadjuvant hormonal therapy for early stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Abstract 2000; 48:310.
37. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1261-1266.
38. Potters L, Cao Y, Calugaru E, et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:605-614.
39. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:41-48.
40. Batterman JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol* 2004; 71(1):23-28.
41. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: A critical review. *Radiother Oncol* 2007; 84:107-113.
42. Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002; 41(4):427-433.
43. Kleinberg L, Walner K, Roy J, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4):985-990.
44. Brown D, Colonias A, Miller R, et al. Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol* 2000; 47:353-360.
45. Bottomley D, Ash D, Al-Quaisieh B, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol* 2007; 82(1):46-49.
46. Bittner N, Merrick GS, Wallner KE, et al. The impact of acute urinary morbidity on late urinary function after permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6(4):258-266.
47. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 175(4):1376-1380.
48. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008; 12:512-514.
49. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:1095-1101.
50. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):6-13.
51. Williams SG, Taylor JM, Liu N, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1):24-33.
52. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44:265-276.
53. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4):747-8.
54. Chen ME, Johnston DA, Tang K, et al: detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer* 2000; 89:1800-1809.
55. Kovacs G, Galalae R. Fractionated perineal high-dose rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary?. *Cancer Radiother* 2003; 7(2):100-106.
56. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et. al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavourable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2):316-327.
57. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose rate brachytherapy boost: results of a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):416-423.

58. Galalae RM, Martinez AA, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups?. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182(3):135-141.
59. Corner C, Rojas AM, Bryant L, et al. A phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2):441-446.
60. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171(3):1098-104.
61. Martin T, Baltas D, Kurek R, et al. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(4):225-232.
62. Galalae RM, Martinez A, Mate T. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(4):1048-1055.
63. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading Iridium-192 prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 41(3):525-533.
64. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10 year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1306-1316.
65. Yamada Y, Bhatia S, Zaider M, et al. Favorable clinical outcomes of three-dimensional computer optimized high-dose-rate prostate brachytherapy in the management of localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2006; 5(3):157-164.
66. Pellizzon AC, Salvajoli J, Novaes P, et al. The relationship between the biochemical control outcomes and the quality of planning of high-dose rate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for locally and locally advanced prostate cancer using the RTOG-ASTRO Phoenix definition. *Int J Med Sci* 2008; 5(3):113-120.
67. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003; 66(2):167-172.
68. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177(1):123-127.
69. Aström L, Pedersen D, Mercke C, et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74(2):157-161.
70. Duchesne GM, Williams SG, Das R, et al. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol* 2007; 84(2):128-134.
71. Akimoto T, Katoh H, Noda SE, et al. Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: Second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):472-478.

8.3.6. Poslijeoperacijska radioterapija

Mladen Solarić

U nekih bolesnika s radikalnom prostatektomijom potrebno je dodatno zračenje kako bi se što potpunije uklonio zloćudni tumor. Postoje dvije vrste poslijeoperacijske radioterapije: adjuvantna i *salvage* radioterapija.

Adjuvantna se radioterapija provodi u bolesnika u kojih postoji veća vjerojatnost rezidualne bolesti nakon radikalne prostatektomije. U takvih bolesnika, doduše, nemamo kliničkih ili biokemijskih dokaza za postojanje ostatne bolesti, ali relevantni prognostički pokazatelji upućuju na velik rizik od relapsa.

Salvage ili spasilačka radioterapija provodi se u bolesnika u kojih postoje biokemijski znakovi relapsa ili reziduuma nakon radikalne prostatektomije. U nekih je bolesnika biopsijom dokazano lokalno postojanje recidivirajućeg tumora.

8.3.6.1. Adjuvantna radioterapija

Adjuvantna radioterapija lokalni je oblik liječenja koji ima za svrhu iskorijeniti rezidualnu mikroskopsku bolest nakon radikalne prostatektomije. Na taj se način smanjuje rizik od lokalnog i biokemijskog recidiva. Budući da rezidualne tumorske stanice u ležištu prostate mogu biti izvor za sekundarnu diseminaciju bolesti konačni je cilj adjuvantne radioterapije smanjiti ukupni mortalitet.

Nužno je prepoznati one bolesnike u kojih postoji veća vjerojatnost lokoregionalnog relapsa bolesti. Značajni prognostički pokazatelji u patohistološkom nalazu jesu: tumorski pozitivan kirurški rub, prodor tumora kroz prostatičnu kapsulu, infiltracija sjemenih mjehurića i metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima.

Rizični čimbenici za poslijeoperacijski lokalni relaps

Tumorski pozitivan kirurški rub

Većina autora definira tumorski pozitivan kirurški rub kao dosezanje tumora do tintom obilježene površine resecciranog uzorka (1–4). Tumorski pozitivan kirurški rub može nastati zbog zarezivanja u ekstraprostatični dio tumora koji se širi izvan granica resekcije ili zbog nepažnjom izazvane incizije prostate. Značenje je ijatrogeno izazvanog tumorski pozitivnog kirurškog ruba dvojbeno.

U retrospektivnoj analizi 4 629 bolesnika s T1–T3 rakom prostate kirurški liječenih u više američkih uroloških centara pojavnost tumorski pozitivnog kirurškog ruba iznosila je 20% (raspon 0–48%) (6).

Povećana mogućnost nalaza pozitivnoga kirurškog ruba zabilježena je u bolesnika u kliničkim stadijima T2b i T3, s prijeoperacijskim PSA 10 ng/mL i većim, Gleasonovim zbrojem 7 i većim ili višestrukim pozitivnim prijeoperacijskim biopsijama (6). Prijeoperacijska hormonska terapija smanjuje pojavnost pozitivnoga resekcijškog ruba u bolesnika u stadijima T1 i T2 tumora, ali ne mijenja tip relapsa, ne odgađa progresiju bolesti i nema učinka na preživljenje (7). U bolesnika u stadiju T3 tumora neoadjuvantna hormonska terapija nije smanjila učestalost nalaza tumorski pozitivnog kirurškog ruba (8).

Tumorski pozitivni kirurški rub značajni je rizični čimbenik za recidiv raka prostate, međutim, pojava recidiva bilježi se tek u oko 50% bolesnika.

Anscher i Prosnitz analizirali su rizične čimbenike za relaps bolesti u 273 bolesnika liječenih radikalnom prostatektomijom. Povećani rizik od lokalnog relapsa bolesti zabilježen je u bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom, slabo diferenciranim tumorom i prijeoperacijski povišenom kiselom fosfatazom u serumu. Navedeni su čimbenici bili neovisni prognostički pokazatelji (9). Biokemijski relaps bolesti navodi se u 33–62% bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom (10). Epstein i sur. navode desetogodišnje preživljenje bez znakova bolesti u 54,9% bolesnika s tumorski pozitivnim i 79,4%

bolesnika s negativnim kirurškim rubom (11). U istraživanju koje je uključilo 441 bolesnika Paulson i sur. nalaze desetogodišnje preživljenje bez znakova bolesti u 40% bolesnika s tumor pozitivnim i 70% bolesnika s tumorski negativnim kirurškim rubom. Tumorski pozitivni reseksijski rub smanjuje bolest – specifično i ukupno preživljenje. Desetogodišnje ukupno preživljenje zabilježeno je u 92 i 88% bolesnika s tumorski negativnim (stadij T2 i T3) i 70% bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom (12).

Prodor tumora kroz kapsulu prostate

U do 50% bolesnika s rakom klinički ograničenim na prostatu bilježi se prodor tumora kroz kapsulu, tj. pT3a stadij bolesti (5). U već spomenutoj retrospektivnoj analizi kirurškog liječenja 4 629 bolesnika u SAD-u prodor tumora kroz kapsulu prostate zabilježen je u njih 30,1% (6).

Značenje je ovoga prognostičkog pokazatelja dvojbeno. Neki autori upozoravaju na veću učestalost lokalnog relapsa, regionalnih i udaljenih metastaza i kraće preživljenje u bolesnika s prodorom tumora kroz kapsulu prostate. Drugi autori ne smatraju prodor tumora kroz kapsulu prostate značajnim za kontrolu bolesti i preživljenje ako nema ostalih nepovoljnih prognostičkih pokazatelja (13). Prodor tumora kroz kapsulu prostate ima manje prognostičko značenje od tumorski pozitivnog kirurškog ruba.

Infiltracija sjemenih mjehurića

Dio autora ističe značenje patološkog nalaza infiltracije sjemenskih mjehurića (pT3b stadij) za lokalnu i sistemsku kontrolu bolesti (13). Prema nalazima Anschera i Prosnitza u multivarijantnoj analizi infiltriranost sjemenih mjehurića nije bila neovisni prognostički pokazatelj lokalne kontrole bolesti. Patološki T3b stadij bio je jedini neovisni rizični čimbenik za udaljene hematogene metastaze (9).

Indikacije za adjuvantnu radioterapiju

U randomiziranim studijama adjuvantna se radioterapija pokazala učinkovitom u bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom, prodorom tumora kroz kapsulu prostate i/ili infiltracijom sjemenih mjehurića. U bolesnika se često bilježi istodobno postojanje više ovih čimbenika.

Van der Kwast i sur. proveli su središnju analizu patoloških uzoraka u dijela prostatektomiranih bolesnika uključenih u randomiziranu EORTC (Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka) studiju br. 22911. Pokazali su da se značajna korist od radioterapije bilježi samo u bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom. Oni, stoga, predlažu adjuvantnu radioterapiju u svih bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom (14). S ovom su indikacijom suglasni Ganswindt i sur. u pregledu literature o dosadašnjim iskustvima liječenja adjuvantnim zračenjem. Međutim, navode da se adjuvantna radioterapija može individualno razmotriti i u bolesnika sa tumorski negativnim reseksijskim rubom koji imaju bolest u stadiju T3, perineuralnu invaziju, Gleasonov zbroj 8–10 (15). U pregledu studija o adjuvantnoj radioterapiji Pasquier i Ballereau predlažu adjuvantno zračenje u svih bolesnika sa tumorski pozitivnim kirurškim rubom i/ili u pT3 stadiju bolesti (16).

Smatramo da je adjuvantna radioterapija nužna u svih bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom i/ili tumorom u stadiju pT3. Ona se može razmotriti u bolesnika s ograničenom zahvaćenošću zdjelčnih limfnih čvorova.

Početak adjuvantne radioterapije valjalo bi odgoditi barem 3 mjeseca od prostatektomije zbog višeg rizika od urinarnih komplikacija pri zračenju koje slijedi ubrzo nakon kirurškog liječenja (13). S radioterapijom bi valjalo započeti nakon potpunog oporavka reverzibilnih urinarnih komplikacija prostatektomije, no ne dulje od 4 mjeseca nakon kirurgije (17).

Ciljni volumen, doze i tehnike zračenja

Iako su dvije od ukupno triju randomiziranih studija adjuvantne radioterapije provedene konvencionalnom tehnikom zračenja danas se trodimenzij-ska konformalna tehnika zračenja smatra standardnom u poslijeoperacijskom liječenju.

Priprema za zračenje započinje na na CT simulatoru. Bolesnik se nalazi na leđima u reproducibilnom položaju sa standardnim fiksatorima za noge. Radi boljega prikaza bulbosa penisa i urogenitalne dijafragme u bolesnika se prije CT snimanja uvodi kontrast u uretru te tanki kateter u rektum.

CT simulaciju i zračenje valja provoditi s djelomično punim mokraćnim mjehurom (150–250 mL). Pri zračenju bolesnika s punim mokraćnim mjehurom bilježe se manji pomaci kliničkoga ciljnog volumena u smjeru kranijalno-kaudalno nego uz prazan mjehur. Međutim, nakon prostatektomije dio bolesnika ne može dulje zadržavati puni mokraćni mjehur te se stoga preporučuje zračiti djelomično punim mjehurom. U Klinici za tumore u Zagrebu sugeriramo mokrenje te pijenje 0,5 L vode 1 h prije CT simulacije i svakoga zračenja.

Puni rektum volumena većeg od 120 cm³ zahtijeva ponovnu CT simulaciju zbog neprihvatljivog pomaka ciljnog volumena prema natrag tijekom liječenja (kada se rektum isprazni) (18). Neki autori sugeriraju da je optimalni volumen rektuma manji od 50 do 60 cm³. Redovita stolica, posebice prije CT simulacije i zračenja pridonosi manjem pomaku kliničkoga ciljnog volumena i pouzdanijem liječenju. Preporučuje se u bolesnika prije pripreme zračenja i provedbe radioterapije (tijekom prva 3–4 tjedna) ordinirati blagi laksativ, a iz prehrane izbaciti hranu praćenu obilnim svaranjem plinova.

Ciljni volumen pri adjuvantnoj radioterapiji određen je mjestom pojave lokalnog recidiva. Sumarni prikaz studija kojima je istraživana položaj lokalnog recidiva pokazuje da je on najčešći u blizini vezikouretralne anastomoze (63%). Najčešće je smješten u stražnjem dijelu anastomoze, zatim sprijeda, a najmanje učestalo smješten je postranično. U 17% slučajeva recidiv se nalazi u retrovezikalnom prostoru; 10% recidiva je u području vrata mokraćnoga mjehura, a preostalih je 10% u ostalim dijelovima ležišta prostate (17).

Europska organizacija za istraživanje i liječenje karcinoma (EORTC) dala je preporuke za određivanje ciljnog volumena pri poslijeoperativnoj radioterapiji. Središte je kliničkoga ciljnog volumena (CTV) vezikouretralna anastomoza. Prema kranijalno ciljni volumen treba uključiti vrat mokraćnoga mjehura, straga seže do vanjske rektalne stijenke, prema kaudalno uključuje ležište apeksa prostate, tj. 15 mm iznad bulbosa penisa, postranično seže do neurovaskularnoga snopa, a naprijed uključuje anastomozu i uretralnu os. Zbog oče-

kivane mikroskopske infiltracije na navedenu zonu dodaje se rub od 5 mm, osim u području rektalne stijenke. Klinički ciljani volumen uključuje i dodatnih 5 mm u području gdje je zabilježen tumorski pozitivni kirurški rub. U ciljani se volumen uključuje i baza sjemenih mjehurića. Ako su oni bili infiltrirani tumorom, valja uključiti njihovo cijelo ležište te eventualni njihov ostatak koji postoji u oko 20% bolesnika. Na ležište i ostatke dijelove sjemenih mjehurića nije potrebno dodavati rub od 5 mm, osim u slučaju da je u tom području dokazan tumor – pozitivni reseksijski rub (17).

Australska i Novozelandska genitourinarna radijacijska skupina prikazala je još nešto preciznija pravila ucrtavanja kliničkoga ciljnog volumena pri poslijeoperacijskoj radioterapiji. Donja je granica 5 ili 6 mm ispod vezikouretralne anastomoze koja se nalazi jedan sloj ispod najkaudalnijega sloja, gdje je vidljiva mokraćna. Prednja je granica u donjem dijelu ciljnog volumena (kaudalna 3 cm visine CTV-a) određena stražnjim dijelom simfize, a kranijalnije se proteže do stražnje stijenke mokraćnoga mjehura (duž konkavitetu dubine 1,5 cm prema naprijed). Stražni volumen treba uključiti prostor između prednje stijenke rektuma i musculus levator ani. Međutim, stražnja granica volumena valja biti barem 2 cm prema naprijed s obzirom na stražnju rektalnu stijenku kako bi se izbjeglo uključivanje cijeloga rektalnog lumena u zračeni volumen. Stražnja je granica kranijalnije omeđena mezorektumom. Postranične granice ciljnog volumena određene su opturatornim mišićem te muskulom levator ani. Kranijalna je granica određena distalnim dijelom sjemenovoda pa stoga u volumen treba uključiti ležište i ostatke dijelove sjemenih mjehurića (sl. 8-26., 8-27. i 8-28.) (19).

Zasad nema jedinstvenoga stajališta o uključivanju zdjelčnih limfnih čvorova u ciljani volumen. Iskustva se temelje tek na malim retrospektivnim studijama (17). Smatramo da unutarnje ilijakalne i presakralne limfne čvorove te dijelom vanjske ilijakalne limfne čvorove iznad razine acetabula valja uključiti samo ako su bili tumorski infiltrirani, a nakon prostatektomije i zdjelčne limfadenektomije.

Ciljni volumen plana (PTV) dobije se dodavanjem sigurnosnog ruba od 5 do 10 mm na ciljani volumen (CTV) zbog pomaka organa tijekom liječenja te pogreške pri namještanju bolesnika (17, 19).

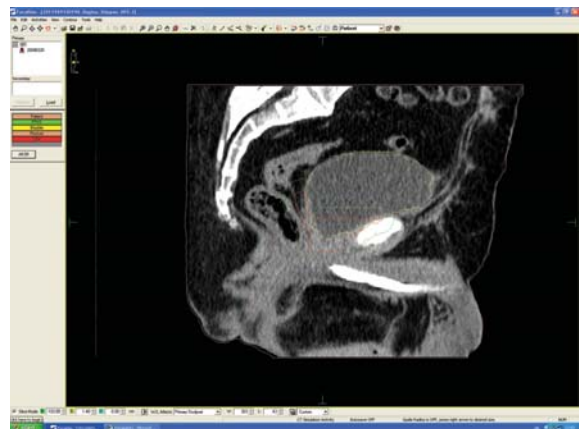
Rizični organi koje treba ucrtati pri izradbi plana zračenja jesu bulbus penisa, glave i vratovi femura, rektum i mokraćni mjehur. Ucertava se vanjska rektalna stijenka kranijalno od rektosigmoidnog prijelaza pa do 15 mm kaudalno od donjeg ruba PTV-a (19). Ucertava se cijela vanjska stijenka mokraćnoga mjehura kaudalno do jednog sloja iznad vezikouretralne anastomoze.



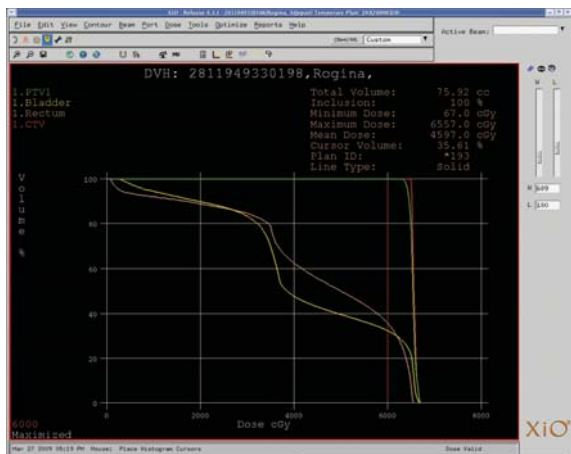
Slika 8-26. Ucertani volumeni od interesa na poprječnom CT presjeku u visini kaudalne trećine simfize (CTV: crveno, PTV: zeleno, mokraćni mjehur: žuto, rektum: smeđe).



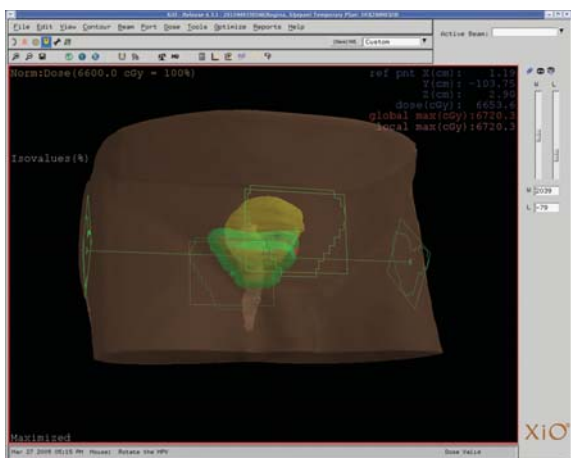
Slika 8-27. Ucertani volumeni od interesa na poprječnom CT presjeku kranijalno od simfize (CTV: crveno, PTV: zeleno, mokraćni mjehur: žuto, rektum: smeđe)



Slika 8-28. Ucertani volumeni od interesa na središnjemu sagitalnom presjeku (CTV: crveno, PTV: zeleno, mokraćni mjehur: žuto, rektum: smeđe).



Slika 8-29. Dozno-volumni histogram pri poslijeoperacijskoj trodimenzijskoj konformalnoj radioterapiji (CTV: crveno, PTV: zeleno, mokraćni mjehur: žuto, rektum: smeđe).



Slika 8-30. Zračenje ležišta prostate s 4 ukrižena trodimenzijski konformalno oblikovana fotonska snopa.

U trima randomiziranim studijama adjuvantne radioterapije zračenje je provođeno dozama 60–64 Gy. Ovisnost učinka o dozi zračenja pokazali su Valicenti i sur. Među 52 bolesnika u pT3 stadiju s poslijeoperacijski nedetektabilnim vrijednostima PSA ustanovljen je veći postotak trogodišnjega preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti pri zračenju dozama većima od 61,5 Gy (20). King i sur. predlažu zračenje višim dozama: navode da se za svako povećanje doze za 1 Gy očekuje poboljšanje preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti za po 3% (21). Shung i sur. sa Sveučilišta Kalifornija preporučuju zračenje dozama od 64 ili 66 Gy uz devne frakcije od po 2 Gy (22). U Klinici za tumore u Zagrebu pri adjuvantnom zračenju apliciramo dozu od 64 Gy, a na zdjelične limfne čvorove dajemo dozu od 46 Gy, kada su uključeni u klinički ciljni volumen.

U izradbi radioterapijskoga plana važno je postići maksimalnu poštedu rizičnih organa, među kojima je posebice važno zadovoljiti kriterije ograničenja doze na rektum. Maksimalno do 60% rektuma smije primiti dozu veću od 40 Gy, a do 40% rektuma smije primiti dozu veću od 60 Gy (19) (sl. 8-29.). Bulbus penisa trebalo bi maksimalno poštediti kako bi se smanjio rizik od razvoja erektilne disfunkcije.

Trodimenzijska konformalna radioterapija obično se provodi s 4 perpendikularna, koplanarna fotonska snopa iz linearnog akceleratora, tzv. *box* tehnikom (sl. 8-30.). Zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) dvostruko smanjuje volumen okolnoga tkiva koji je ozračen visokom dozom. Pri tome je doza na mokraćni mjehur značajno niža, no nema značajnije razlike u doznoj pokrivenosti ciljnog volumena plana te u dozi na rektum. Zbog navedenog valja dati prednost primjeni IMRT-a u poslijeoperacijskome zračenju bolesnika s rakom prostate.

Tijekom liječenja nužna je periodična provjera položaja ciljnog volumena u odnosu na snopove. Ultrazvučna se lokalizacija ležišta prostate ne preporučuje. Ugradnja markera pri prostatektomiji u područje anastomoze i vrata mokraćnoga mjehura najčešće nije standardni postupak. Njihovo postojanje omogućuje točnu lokalizaciju ciljnog volumena pri kontrolnom snimanju u terapijskome snopu. Značajan doprinos nadzoru položaja ciljnog volumena jest uporaba CT snimanja prije zračenja na samom linearnom akceleratoru (IGRT, slikovno vođena radioterapija). Broj uređaja koji omogućuju provedbu takvog nadzora zasad je ograničen.

Minimum nadzora koji treba osigurati jest snimanje položaja kostiju u terapijskome snopu, i to barem jednom na tjedan. Tijekom liječenja pomaci ležišta prostate u odnosu na koštane strukture relativno su mali i iznose do 3 mm (18). Prilagodbe položaja tijela na osnovi usporedbe snimke koštanih omeđenja u terapijskome snopu i rekonstruiranih zapisa pri CT simulaciji osiguravaju dovoljnu pouzdanost u liječenju.

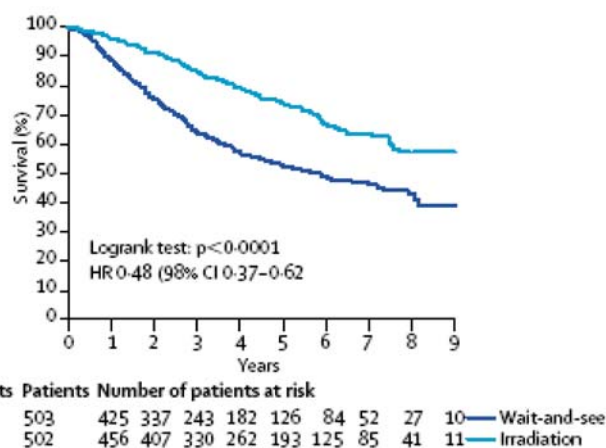
Učinak adjuvantne radioterapije

U posljednjih 20-ak godina objavljeni su rezultati niza retrospektivnih analiza te tri prospektivne randomizirane studije koje su istraživale učinak adjuvantnoga zračenja u bolesnika s visokim rizikom od recidiva.

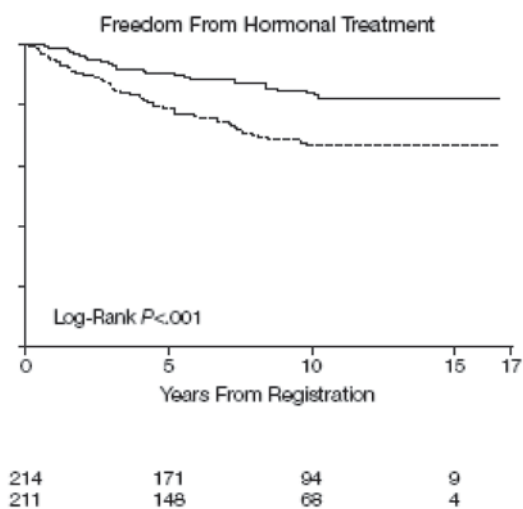
Retrospektivna su istraživanja dosljedno upućivala na korist adjuvantne radioterapije u smislu kontrole bolesti. No konačna procjena učinka liječenja bila je omogućena objavom randomiziranih studija.

Istraživanje Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (EORTC) br. 22911 uključilo je 1 005 bolesnika s prostatektomijom koji su imali tumorski pozitivni resekcijski rub i/ili bili u stadiju bolesti pT3a ili pT3b. Bolesnici su bili randomizirani na skupinu koja je primala adjuvantnu radioterapiju dozom od 60 Gy ili na drugu skupinu koja je samo praćena. Oko 11% bolesnika nakon prostatektomije imalo je vrijednosti PSA veće od 0,2 ng/mL. Uz medijan praćenja od 5 godina ustanovljeno je značajno smanjenje rizika od biokemijskog recidiva za 52% u zračenih bolesnika (sl. 8-31.). Zračenjem je značajno smanjena pojavnost lokalnog i regionalnog recidiva (5,4% prema 15,4%). Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnome preživljenju i pojavi udaljenih presadnica. Duže je praćenje nužno kako bi se ustanovila eventualna razlika u ovim parametrima (23). Dodatna analiza prognostičkih čimbenika pokazala je korist od adjuvantne radioterapije u svim prognostičkim skupinama (24). Međutim, van der Kwast i sur. proveli su središnju analizu patoloških uzoraka u 552 bolesnika s prostatektomijom te su pokazali da se značajna korist od radioterapije bilježi samo u bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom. U njih je zračenje rizik od biokemijskog recidiva smanjilo čak 72% (statistički značajno), za razliku od bolesnika s tumorski negativnim resekcijskim rubom u kojih je zabilježeno smanjenje pojavnosti recidiva od samo 12% (bez statističke značajnosti) (14). Ovakav je nalaz istaknuo ulogu zračenja u bolesnika s tumorski pozitivnim kirurškim rubom, a doveo u pitanje opravdanost adjuvantnog liječenja u bolesnika s negativnim rubom.

Godine 2006. objavljeni rezultati randomizirane studije Južozapadne onkološke skupine (SWOG) oznake 8 794 provedene u 431 prostatektomiranih bolesnika uz praćenje od 10,6 godina. Bolesnici su imali tumorski pozitivni resekcijski rub i/ili su bili u stadiju bolesti pT3a ili pT3b. Čak 1/3 bolesnika je imala poslijeoperacijske vrijednosti PSA veće ili jednake 0,2 ng/mL. Randomizacija je provedena na skupinu koja je primila 60–64 Gy ili na samo praćenje. Adjuvantna je radioterapija značajno poboljšala preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti i preživljenje bez kliničkih znakova bolesti. Rizik od biokemijskog recidiva smanjen je 57% u zračenih bolesnika ($p < 0,001$). Adjuvantna je radioterapija značajno smanjila potrebu primjene hormonske terapije (sl. 8-32.). Nakon 5 godina hormonsku je terapiju primalo 10% zra-



Slika 8-31. Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti (23)



Slika 8-32. Preživljenje bez početka hormonskog liječenja (25)

čenih i 21% samo praćenih bolesnika (25). Godine 2009. slijedilo je objavljivanje rezultata uz dulje praćenje. Adjuvantnom je radioterapijom smanjen rizik za pojavu udaljenih metastaza za 29% ($p = 0,016$) i ukupni mortalitet od 28% ($p = 0,023$). Apsolutna razlika u 15-godišnjem preživljenju iznosila je 8% (26).

U njemačkoj randomiziranoj studiji, oznake ARO 96-02, je nakon prostatektomije 385 bolesnika s pT3 stadijem i/ili tumorski pozitivnim resekcijским rubom bilo randomizirano na adjuvantnu radioterapiju dozom od 60 Gy ili samo praćenje. Naknadno je iz istraživanja isključeno 78 bolesnika koji su imali poslijeoperacijsko povišenje vrijednosti PSA. Uz medijan praćenja od 4,5 godina ustanovljeno je značajno bolje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u zračenih bolesnika (27).

Opisane randomizirane studije dokazi su prve razine da adjuvantna radioterapija poboljšava preživljenje bez kliničkih ili biokemijskih znakova bolesti u bolesnika s visokim rizikom za progresiju nakon prostatektomije. Godine 2008. objavljena je metaanaliza svih triju istraživanja. Pokazano je da zračenje smanjuje rizik od pojave biokemijskog recidiva za 53% (HR = 0,47; 95% CI 0,40–0,56; $p < 0,00001$). Radioterapija značajno smanjuje rizik od lokoregionalnog recidiva i odgađa vrijeme početka hormonske terapije, no nije zabilježena razlika u ukupnome preživljenju između zračenih i samo praćenih bolesnika (HR = 0,91; 95% CI 0,67–1,22; $p = 0,52$) (28). Međutim, nedavno objavljeni rezultati SWOG studije oznake 8 794 upućuju na značajno smanjenje rizika i od udaljenih metastaza i za smanjenje mortaliteta u zračenih bolesnika. Iako je najveća korist zračenje u bolesnika s tumorski pozitivnim resekcijским rubom, u SWOG studiji oznake 8 794 zabilježen je povoljniji učinak u svih bolesnika u stadiju pT3.

Uloga adjuvantne radioterapije u prostatektomiranih bolesnika s metastazama u zdjelčnim limfnim čvorovima nije dostatno istražena. Podatci o učinkovitosti radioterapije u ovih bolesnika temelje se ne retrospektivnim analizama. Cozzarini i sur. proveli su retrospektivnu analizu u 415 bolesnika s prostatektomijom koji su imali povišeni rizik za recidiv na osnovi nepovoljnih prognostičkih pokazatelja. U njih 237 provedena je poslijeoperacijska radioterapija. Analiza pojedinih prognostičkih skupina pokazala je značajno veće osmogodišnje za bolest specifično preživljenje u zračenih bolesnika s tumorom zahvaćenim limfnim čvorovima u usporedbi sa samo praćenjem (88% prema 68%, $p = 0,04$). Multivarijantna analiza je pokazala značajnu povezanost zračenja i preživljenja u bolesnika s tumorom zahvaćenim limfnim čvorovima s omjerom rizika od 7,4 (29). Međutim, Prout i sur. nisu pokazali učinak adjuvantne iradijacije na kontrolu bolesti u bolesnika s limfnim regionalnim metastazama (30). Freeman i sur. u retrospektivnom prikazu 76 bolesnika navode desetogodišnju biokemijsku kontrolu u 23%, a desetogodišnje za bolest specifično preživljenje u 74% bolesnika s regionalnim metastazama koji su liječeni prostatektomijom, adjuvantnom hormonskom terapijom i adjuvantnom radioterapijom. Na zdjelicu je aplicirano 45 Gy uz dodatnih 10 Gy na makroskopske metastaze (29).

Za donošenje konačne prosudbe o opravdanosti adjuvantne radioterapije u bolesnika s tumorom zahvaćenim zdjelčnim limfnim čvorovima te opravdanosti zračenja cijele zdjelice nužna je provedba prospektivnih randomiziranih kliničkih istraživanja.

Združena primjena adjuvantne radioterapije i hormonske terapije

Opravdanje primjene hormonske terapije uz adjuvantnu radioterapiju u bolesnika s povišenim rizikom od recidiva temelji se na nedvojbenoj učinkovitosti združenog liječenja u radikalnom liječenju neprostatektomiranih bolesnika. U tih je bolesnika primjena hormonske terapije uz zračenje dovela do poboljšanja svih parametara, uključujući i smanjenje ukupnog mortaliteta.

Dosad nisu objavljene prospektivne, kontrolirane i randomizirane studije koje bi ocijenile ulogu dodavanja hormonske terapije adjuvantnom zračenju. Analiza dijela studije Onkološke skupine za radijacijsku terapiju (RTOG) oznake 85-31 pokazala je korist od uključanja hormonske terapije. U istraživanje je bilo uključeno i 139 bolesnika s prostatektomijom s tumorski pozitivnim resekcijskim rubom i/ili tumorskom infiltracijom sjemenih mjehurića. Zračenje i hormonsku terapiju goserelinom do recidiva je primio 71 bolesnik, a ostali su samo poslijeoperacijski zračeni. Studija je pokazala značajno veće petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u združeno liječenih bolesnika (32). Dodatna analiza Lawtona i sur. pokazala je da dodavanje hormonske terapije značajno smanjuje rizik od pojave udaljenih presadnica u bolesnika s tumorom zahvaćenim zdjelničnim limfnim čvorovima (33). Na korist od dodavanja hormonske terapije adjuvantnom zračenju upućuju i rezultati retrospektivne studije Eulaua i sur. Zabilježeno je veće preživljenje bez kliničkih i bez biokemijskih znakova bolesti u bolesnika koji su tijekom 2–10 mjeseci primali hormonsku terapiju (34).

Za donošenje konačne prosudbe o opravdanosti združene primjene hormonske terapije i adjuvantne radioterapije u bolesnika nakon prostatektomije nužni su rezultati prospektivnih randomiziranih kliničkih studija. U tijeku je studija naziva RADICALS (Radioterapija i androgena deprivacija u kombinaciji nakon lokalne kirurgije) kojoj je svrha istražiti da li i koliko duga primjena hormonske terapije ima opravdanje u kombinaciji s poslijeoperacijskom radioterapijom te ima li adjuvantna radioterapija prednost pred *salvage* radioterapijom. Istraživanje bi trebalo uključiti oko 4 000 bolesnika (35). RTOG studija oznake 00-11 prekinuta je zbog slabog uključivanja bolesnika, a svrha joj je bila usporediti adjuvantnu radioterapiju samu, u kombinaciji s hormonskom terapijom te samu hormonsku terapiju.

Smatramo da je primjena hormonske terapije u trajanju od barem 2 godine opravdana u kombinaciji s adjuvantnom radioterapijom u bolesnika s tumorom zahvaćenim zdjelničnim limfnim čvorovima. U ostalih bolesnika rutinsku primjenu hormonske terapije zasad ne preporučujemo.

8.3.6.2. *Salvage* radioterapija

Salvage ili spasilačka radioterapija provodi se u bolesnika s rezidualnim ili recidivirajućim rakom prostate koji su prethodno liječeni radikalnom prostatektomijom. Cilj je ovog liječenja potpuno lokalno uklanjanje ostatnog ili recidivirajućeg tumor. To je jedini oblik terapije kojim je ovim bolesnicima moguće ponuditi izlječenje.

Vrijedan pokazatelj vjerojatnog postojanja lokalne bolesti jest poslijeprostatektomijska vrijednost PSA u serumu veća od 0,2 ng/mL čak i tada kad

u standardnoj dijagnostičkoj obradbi nema drugih znakova diseminacije. Digitorektalni pregled, scintigrafija kostiju, kompjutorizirana tomografija, magnetna rezonancija, kolinska pozitronska emisijska tomografija i ProstaScint nisu dovoljno senzitivni da u bolesnika s niskim vrijednosti PSA pokažu lokalnu nazočnost bolesti. Rutinska se biopsija ležišta prostate ne preporučuje. Usprkos neosjetljivosti navedenih pretraga smatra se da je prije *salvage* radioterapije nužno učiniti scintigrafiju kostiju i kompjutoriziranu tomografiju zdjelice i abdomena (36). U slučaju urednog nalaza odluka o indiciranosti zračenja donosi se na osnovi kombinacije prognostičkih čimbenika.

Poslijeoperacijski nalaz PSA

Smatra se da poslijeoperacijski povišene vrijednosti PSA u serumu označuju aktivnu bolest.

Povišenje vrijednosti PSA u serumu nije specifični znak za lokalnu bolest, nego može biti pokazatelj hematogeno diseminirane bolesti ili istodobno lokalno recidivirajućeg i metastatskog raka prostate. Lightner i sur. bilježe tumorski pozitivni nalaz biopsije vezikouretralne anastomoze u 42% bolesnika s povišenim poslijeoperacijskim PSA (37).

Zasad nema jedinstvena stajališta o poslijeoperacijskim vrijednostima PSA koje označuju postojanje aktivne bolesti. Postoje dvojbe o tome označuju li PSA vrijednosti $\geq 0,2$ ng/mL ili $\geq 0,4$ ng/mL biokemijski recidiv ili reziduum bolesti.

Fowler i sur. navode histološku potvrdu raka u ležištu ekstirpirane prostate u 39% bolesnika u kojih je najmanje triput uzastopno zabilježene vrijednosti PSA veće od 0,4 ng/mL. Tumorski pozitivan nalaz biopsije zabilježen je u 78% bolesnika kojima je pri digitorektalnom pregledu pronađena rezistencija, u 40% bolesnika s patološkim nalazom transrektalnog ultrazvuka i u 23% bolesnika urednih fizikalnih nalaza (38). Pozitivna se biopsija navodi u 28% bolesnika s vrijednostima PSA manjim od 0,5 ng/mL i 64–79% bolesnika s vrijednostima PSA većim od 1 ng/mL (39).

Mjerljive vrijednosti PSA u serumu nakon prostatektomije pojavljuju se 18–24 mjeseci prije pojave kliničkog relapsa (39). Lange i sur. istraživali su vezu između vrijednosti PSA 3–6 mjeseci nakon prostatektomije i pojavnost kliničkog recidiva bolesti. U bolesnika s PSA 0,3 ng/mL ili manjim, učestalost je recidiva iznosila 9%. Recidiv je zabilježen u svih bolesnika koji su imali PSA veći od 0,3 ng/mL. Povišene poslijeoperacijske vrijednosti PSA bile su osjetljivi pokazatelj postojanja bolesti (41). Godine 2004. radna skupina za PSA (*Prostate Specific Antigen Working Group*) predložila je PSA minimalnu vrijednost od 0,4 ng/mL uz rast vrijednosti PSA pri sljedećem mjerenju kao kriterij za započinjanje sekundarnog liječenja zbog aktivne bolesti. To se temeljilo na opažanju da u ovih bolesnika postoji veliki rizik od sistemnog recidiva (42). Stephenson i sur. testirali su 10 različitih definicija biokemijskog recidiva kao pokazatelja buduće pojave metastatske bolesti u 3 125 prostatektomiranih bolesnika. Istaknuli su vrijednost PSA $\geq 0,4$ ng/mL s rastom vrijednosti u sljedećem mjerenju te PSA $\geq 0,2$ ng/mL s rastom vrijednosti u sljedećem mjerenju kao pokazatelje visokog rizika od kliničkog recidiva ili sekundarnog tretmana. Obje definicije su pokazale podjednaku senzitivnost i specifičnost. Unutar sedam godina klinički manifestni recidiv ili sekundarno liječenje za-

bilježeno je u 62% bolesnika s PSA $\geq 0,4$ ng/mL i 64% bolesnika s PSA $\geq 0,2$ ng/mL (43).

Pasquier i Ballereau smatraju da pri donošenju odluke o *salvage* radioterapiji, a zbog nešto veće senzitivnosti, valja prihvatiti definiciju biokemijskog recidiva kao PSA vrijednost $\geq 0,2$ ng/mL s nalazom rasta vrijednosti u sljedećem mjerenju (16). Istovjetna je i preporuka Američkoga urološkog društva (AUA) (44).

Indikacije za »salvage« radioterapiju

Salvage radioterapija indicirana je u liječenju rezidualnog ili recidivirajućeg raka prostate.

Salvage radioterapiju potrebno je provoditi u bolesnika u kojih su nakon radikalne prostatektomije zabilježene PSA vrijednost $\geq 0,2$ ng/mL s rastom vrijednosti u sljedećem mjerenju i (ili) biopsijom dokazan tumor u ležištu prostate, nije dokazana diseminacija bolesti, a prognostički pokazatelji ne upućuju na to da je ona vjerojatna.

U procjeni rizika od diseminacije bolesti treba uključiti sljedeće prognostičke pokazatelje: vrijednosti PSA prije prostatektomije i prije *salvage* radioterapije, vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA, trajanje perioda od prostatektomije do biokemijskog recidiva, Gleasonov zbroj, nalaz resekcijskog ruba te infiltraciju sjemenskih mjehurića. Najmanja vjerojatnost postojanja udaljenih metastaza, a time i povoljni učinak *salvage* radioterapije bilježi se u bolesnika s prijeoperacijskim PSA vrijednostima ≤ 10 ng/mL, poslijeoperacijski nemjerljivim vrijednostima PSA, prijeradioterapijskim PSA vrijednostima ≤ 1 ng/mL, vremenom udvostručenja PSA dužim od 10 mjeseci, Gleasonovim zbrojem 2–7, tumorski pozitivnim resekcijskim rubom, a bez tumorske infiltracije sjemenih mjehurića. Prema navodima dijela autora postojanje svih navedenih povoljnih prognostičkih pokazatelja ili odstupanje od najviše u dva pokazatelja označuje vjerojatnu lokalnu recidivnu ili ostatnu bolest, što je razlog za primjenu zračenja. Ostupanje u više od dvaju pokazatelja označuje vjerojatnu diseminaciju te se prednost treba dati samo hormonskom liječenju (16, 45).

Smatramo da se u odlučivanju o indiciranosti *salvage* radioterapije valja uzeti u obzir ove navedene prognostičke pokazatelje, međutim budući da je riječ o potencijalno kurabilom postupku liječenja, odluku o liječenju treba donijeti individualno. Od pomoći može biti i nomogram kojim se procjenjuje vjerojatnost dugogodišnje kontrole bolesti nakon zračenja s obzirom na prediktivne pokazatelje (46).

Zasad nema jedinstvenog stajališta u vezi s primjenom hormonske terapije uz *salvage* radioterapiju. Konsenzus konferencije Američkog udruženja za terapijsku radiologiju i onkologiju (ASTRO) nije preporučila hormonsku terapiju u liječenju bolesnika s izoliranim poslijeoperacijskim povišenim vrijednostima PSA (47).

Ciljni volumen, doze i tehnike zračenja

Kao i pri adjuvantnom zračenju standardna je tehnika liječenja trodimenzijska konformalna radioterapija. Postupak pripreme i određivanje ciljnih volumena jednaki su kao i pri adjuvantnoj radioterapiji. Ako je moguće u liječenje valja uključiti zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) i slikovno vođenu radioterapiju (IGRT).

Nedavno objavljena retrospektivna studija pokazala je veće preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima u kojih su, uz ležište prostate, bili zračeni i zdjelčni limfni čvorovi (48). Međutim, za standardno uključivanje zračenja cijele zdjelice nužna je potvrda ovih nalaza u daljnjim kliničkim studijama.

Zasad ne postoje usporedne randomizirane studije učinka povišenja doze pri *salvage* radioterapiji. Nekoliko retrospektivnih istraživanja pokazuje važnost doza zračenja većih od 64 Gy u bolesnika s povišenim poslijeoperacijskim PSA. Anscher i sur. izvjestili su da je doza zračenja veća od 65 Gy bila značajan prediktor za bolje preživljenje bez znakova bolesti u multivarijantnoj analizi učinka *salvage* radioterapije (48). Valicenti i sur. pokazali su bolji učinak zračenja dozom većom od 64,8 Gy samo u bolesnika s vrijednostima PSA većima od 0,2 i manjima od 2 ng/mL (20). Prema zaključku ASTRO konsenzus konferencije, ukupna doza *salvage* terapije treba biti 64 Gy ili veća (47). Ukupna doza zračenja 66–68 Gy u dnevnim frakcijama 2 Gy pri *salvage* radioterapiji danas se smatra standardnom. Ona je nešto viša nego pri adjuvantnoj radioterapiji.

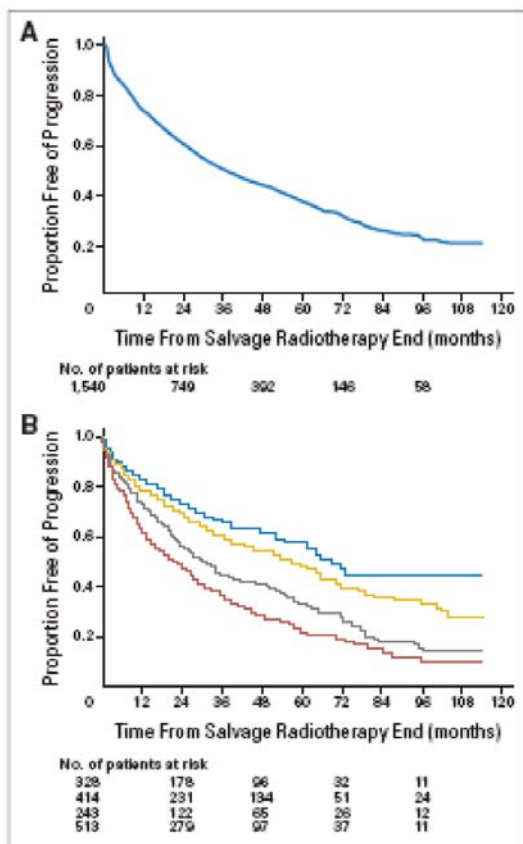
Učinak *salvage* radioterapije

Učinak *salvage* radioterapije očituje se trajnim sniženjem vrijednosti PSA. Cilj je postići PSA manji od 0,2 ng/mL te što dulje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti. Budući da zasad ne postoje objavljene randomizirane usporedne studije u kojima je testirana *salvage* radioterapija izvještaji o učinkovitosti temelje se na retrospektivnim istraživanjima.

Nakon provedene *salvage* radioterapije sniženje vrijednosti PSA bilježi se u 51–90% bolesnika (19). Istraživanje koje je uključilo 104 bolesnika liječena *salvage* radioterapijom u Klinici za tumore u Zagrebu pokazalo je odgovor u smislu sniženja vrijednosti PSA u 82,86% bolesnika (50).

U zadnjih desetak godina objavljen je niz retrospektivnih studija kojima se istraživao učinak *salvage* radioterapije. Pasquier i Ballereau izvještavaju o rezultatima 17 takvih studija koje su uključivale od 22 do 1 540 bolesnika. Srednja vrijednost PSA prije početka zračenja bila je u rasponu od 0,5 do 4,5 ng/mL, a doza zračenja u rasponu od 60 do 70 Gy. Petogodišnja biokemijska kontrola bolesti postignuta je u 10–66% bolesnika (16). U istraživanju u Klinici za tumore dugogodišnja biokemijska kontrola bolesti zabilježena je u 35,61% bolesnika (50).

Stephenson i sur. su objavili dosad najveću retrospektivnu analizu učinka *salvage* radioterapije. U razdoblju od 1987. do 2005. u 1 540 bolesnika iz 17 onkoloških centara sjeverne Amerike provedena je *salvage* radioterapija bez istodobne hormonske terapije. Medijan vrijednosti PSA prije početka zračenja iznosio je 1,1 ng/mL. Srednja doza zračenja bila je 64,8 Gy. U 29% bolesnika radilo se o rezidualnoj bolesti (poslijeoperacijski kontinuirano povišene vrijednosti PSA). Šestogodišnje preživljenje bez znakova bolesti zabilježeno je u 32% bolesnika (sl. 8-33.). U 48% bolesnika s vri-



Slika 8-33. (A) Ukupno preživljenje bez progresije bolesti; (B) preživljenje bez znakova bolesti uz razvrstavanje bolesnika prema vrijednostima PSA: PSA 0,5 ng/mL ili manje (plavo), PSA 0,51–1 ng/mL (žuto), PSA 1,01 – 1,5 ng/mL (sivo) i PSA prema 1,5 ng/mL (crveno) (46)

jednosti PSA prije radioterapije manjim od 0,5 ng/mL nije došlo do povrata bolesti unutar 6 godina, nasuprot samo 18% bolesnika s PSA većim od 1,5 ng/mL bez znakova bolesti (46).

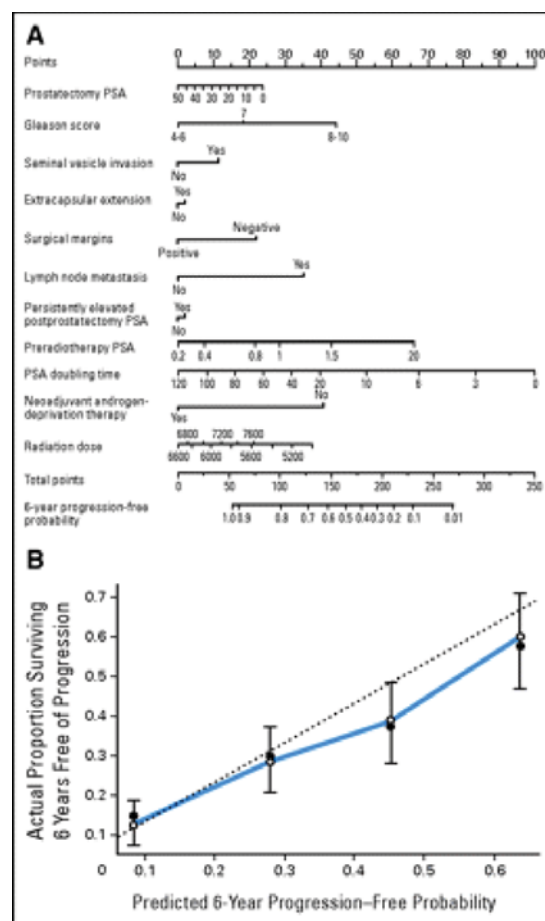
Neuspjeh *salvage* radioterapije može se objasniti promašajem kliničkoga ciljnog volumena, neuspjehom u iskorjenjenju ostatnog ili recidivirajućeg tumora ili postojanjem neprepoznate metastatske bolesti. Među bolesnicima s poslijeoperacijskim povišenim vrijednostima PSA nužno je izdvojiti one u kojih se očekuje najveća korist od zračenja, tj. bolesnike s vjerojatno izoliranim lokalnim recidivom.

Stephenson i sur. proveli su najdetaljniju analizu niza prediktivnih čimbenika za pojavu relapsa bolesti nakon *salvage* radioterapije. Multivarijantnom analizom u 501 bolesnika izdvojili su Gleasonov zbroj 8–10, vrijednost PSA veću od 2 ng/mL, tumorski negativan resekcijски rub, vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA kraće od 10 mjeseci, tumorsku zahvaćenost sjemenih mjehurića kao negativne prediktivne čimbenike za četverogodišnje preživljenje bez znakova bolesti nakon *salvage* radioterapije (51). Sljedeća njihova analiza u 1 603 bolesnika potvrdila je ove prediktivne čimbenike za šestogodišnje preživljenje bez znakova bolesti nakon *salvage* radioterapije, uključujući još i primjenu hormonske terapije prije i tijekom zračenja i tumorsku zahvaćenost zdjelčnih limfnih čvorova (46). Ovi prediktivni čimbenici učinka radioterapije na šestogodišnje preživljenje bez znakova bolesti bili su osnova za izradbu prijeterapijskog nomograma (sl. 8-34.). Pouzdanost je tog nomograma 0,69, a to je nešto lošije od 0,75, što je uobičajena pouzdanost nomograma nakon radikalne prostatektomije ili radikalne radioterapije (46). Unatoč ograničenoj pouzdanosti taj je nomogram, zasad, najbolji postojeći alat za predviđanje učinka *salvage* radioterapije te ga je nužno uključiti pri donošenju odluke o indiciranosti ovog liječenja. Računalni program temeljen na tom nomogramu postoji i na internetu te se može besplatno slobodno rabiti.

Združena primjena *salvage* radioterapije i hormonske terapije

Opravljanje primjene hormonske terapije uz *salvage* radioterapiju temelji se na iskustvu združenog liječenja u radikalnom liječenju neprostatektomiranih bolesnika u kojih je primjena hormonske terapije uz zračenje dovela do poboljšanja svih parametara, uključujući i smanjenje ukupnog mortaliteta. Zamjena radioterapije hormonskom terapijom u bolesnika s vjerojatnim lokalnim recidivom nije opravdana jer se hormonskim liječenjem ne može postići izlječenje.

Dosad je objavljeno nekoliko retrospektivnih usporednih studija u kojima je istraživani učinak dodavanja hormonske terapije *salvage* radioterapiji. Eulau i sur. pokazali su veće preživljenje bez znakova bolesti u 31 bolesnika koji su uz poslijeoperacijsku (adjuvantnu ili *salvage*) radioterapiju primali kratkotrajnu hormonsku terapiju u usporedbi sa 74 bolesnika koji su samo zračeni (34). King i sur. izvještavaju o većemu preživljenju bez znakova bolesti i o ukup-



Slika 8-34. Prijeterapijski prognostički nomogram za šestogodišnje preživljenje bez progresije bolesti nakon *salvage* radioterapije (46).

nom preživljenju u 53 bolesnika koji su uz salvage radioterapiju primali i četveromjesečnu hormonsku terapiju u usporedbi sa samo zračenih 69 bolesnika (52). Stephenson i sur. identificirali su hormonsku terapiju kao neovisni prediktivni čimbenik uspješnosti salvage radioterapije u poboljšanju preživljenja bez znakova bolesti (46).

Prospektivne, kontrolirane i randomizirane studije koje bi ocijenile ulogu dodavanja hormonske terapije salvage zračenju još su u tijeku. Studija skupine RTOG oznake 96-01 uspoređuje učinak samo salvage radioterapije s kombinacijom dvogodišnje hormonske terapije i salvage radioterapije. Studija iste skupine oznake 05-34 uspoređuje učinkovitost salvage zračenja samo ležišta prostate, ležišta prostate i hormonske terapije te zračenja zdjeličnih limfnih čvorova i hormonske terapije. Studija skupine GETUG (Skupina za istraživanje tumora urogenitalnog sustava), oznake 16, istražuje salvage radioterapiju u usporedbi sa združenom radioterapijom i šestomjesečnom hormonskom terapijom.

Do prispjeća rezultata randomiziranih studija neki autori smatraju da je kombinaciju hormonske terapije i salvage zračenja potrebno razmotriti u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima (PSA prije početka zračenja veći od 1 ng/mL, infiltracija sjemenih mjehurića, Gleasonov zbroj 8–10, makroskopski lokalni recidiv) (19, 35). Ostali ne preporučuju standardnu primjenu hormonske terapije do obavljanja rezultata usporednih studija (16, 47).

8.3.6.3. Usporedba rane (adjuvantne) i odgođene (salvage) radioterapije

Dio autora daje prednost odgođenoj, salvage, radioterapiji koja se provodi nakon pojave biokemijskog ili biopsijom dokazanoga lokalnog relapsa pred ranoj, adjuvantnom, radioterapijom u bolesnika s povišenim rizikom od loko-regionalnog ponavljanja bolesti. Opravdanje za ovakvo stajalište temelji se na zapažanju da se korist od adjuvantne radioterapije može očekivati u samo oko 50% liječenih bolesnika. Odgađanjem radioterapije do pojave biokemijskih ili kliničkih znakova bolesti preostali se bolesnici ne izlažu nepotrebnim neželjenim štetnim nuspojavama. Rana salvage radioterapija (vrijednosti PSA manje od 0,5 ng/mL) pokazala se vrlo učinkovitom u oko 50% bolesnika.

Prednost je adjuvantne radioterapije u mogućnosti zračenja nižim dozama zbog manje tumorske mase uz manje nuspojava te u poštedi bolesnika od psihičke traume zbog spoznaje o obnavljanju bolesti. Također se ranijim radikalnim liječenjem može spriječiti sekundarni val diseminacije iz rastuće ostatne bolesti te tako smanjiti smrtnost. Nedavno objavljeni rezultati SWOG studije govore tomu u prilog. Prema općim onkološkim načelima, rizik za lokalno obnavljanje bolesti veći od 20% opravdava liječenje u slučaju prihvatljivih nuspojava, a to za adjuvantnu radioterapiju svakako vrijedi.

Dosada nisu objavljene prospektivne, usporedne, randomizirane studije koje uspoređuju učinak adjuvantne i salvage radioterapije. Na raspolaganju su, zasad, samo retrospektivni podatci.

Dvije su studije pokazale značajno bolje preživljenje bez kliničkih znakova bolesti od trenutka završetka radioterapije u bolesnika u kojih je pro-

vedeno adjuvantno zračenje. U studiji koja je uključila 32 bolesnika Ray i sur. bilježe petogodišnje preživljenje bez kliničkih znakova bolesti u 57% bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom, koji su adjuvantno zračeni, nasuprot 40% bolesnika koji su zračeni nakon pojave lokalnog recidiva (53). Morris i sur. proveli su kliničko istraživanje koje je uključilo 88 bolesnika u stadiju pT3. Petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti zabilježeno je u 71% bolesnika koji su odmah zračeni za razliku od bolesnika zračenih nakon pojave biokemijskog relapsa u kojih je preživljenje bez znakova bolesti iznosilo 51% (54). Forman i sur. pratili su preživljenje bez kliničkih znakova bolesti od trenutka prostatektomije i nisu pokazali razliku između bolesnika liječenih adjuvantnom i *salvage* radioterapijom (55).

Trabulsi i sur. usporedili su učinak adjuvantne i *salvage* radioterapije tehnikom prilagođenih parova. Iz multiinstitucionalne baze podataka koja je uključila 2 299 bolesnika izdvojili su 449 zračenih bolesnika s pT3-4N0 rakom prostate: 211 bolesnika na adjuvantnoj radioterapiji i 238 bolesnika koji su primili *salvage* zračenje. Među tim bolesnicima izdvojili su 96 parova bolesnika koji su bili ujednačeni prema prijeoperacijskim vrijednostima PSA, Gleasonovu zbroju, tumorskoj infiltraciji sjemenih mjehurića, tumorski pozitivnom resekcijском rubu i praćenju od trenutka kirurškog liječenja. Petogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti od momenta kirurškog liječenja bilo je značajno bolje u adjuvantno zračenih bolesnika (HR 1,6; $p = 0,049$), (sl. 8-35.). Gleasonov zbroj 8–10 bio je neovisni značajni čimbenik za preživljenje bez znakova bolesti. Autori daju prednost adjuvantnoj radioterapiji, posebice u bolesnika s Gleasonovim zbrojem manjim od 8 (56).

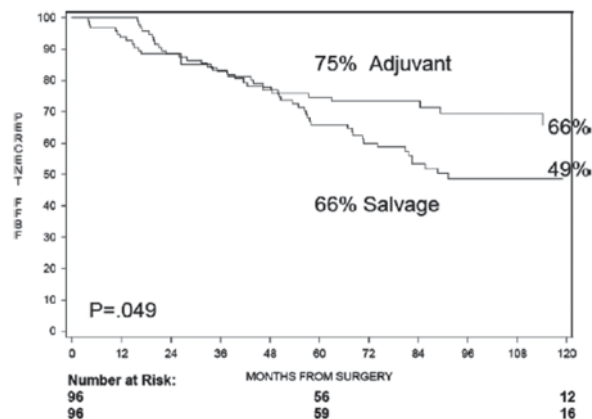
U tijeku su dva prospektivna, usporedna, randomizirana klinička istraživanja koja uspoređuju učinak adjuvantne i *salvage* radioterapije. Studija RADICALS (Radioterapija i androgena deprivacija u kombinaciji nakon lokalne kirurgije) ima za cilj istražiti da li i koliko duga primjena hormonske terapije ima opravdanje u kombinaciji s poslijeoperacijskom radioterapijom te ima li adjuvantna radioterapija prednost pred *salvage* radioterapijom (35). Istraživanje skupine GETUG, oznake 17, uspoređuje adjuvantnu i *salvage* radioterapiju u bolesnika s pT3 rakom prostate i s tumorski pozitivnim resekcijским rubom. Bolesnici uz zračenje primaju i hormonsku terapiju.

Do objave rezultata ovih istraživanja smatramo da adjuvantnoj radioterapiji valja dati prednost u bolesnika s tumorski pozitivnim resekcijским rubom i/ili pT3 tumorom. Razlog su za to objavljeni rezultati randomiziranih studija adjuvantne radioterapije koje nisu pokazale samo smanjen rizik od recidiva nego i prednost u preživljenju.

Nuspojave poslijeoperacijske radioterapije

Poslijeoperacijska radioterapija obično se dobro podnosi s obzirom na aplikaciju nešto nižih doza zračenja.

Rane i kasne nuspojave uglavnom su jednake nuspojavama radikalne radioterapije, a prisutne su u većine bolesnika. Nastaju kao posljedica upale



Slika 8-35. Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti od trenutka kirurškog liječenja u bolesnika zračenih adjuvantno ili *salvage* (56)

sluznice rektuma i mokraćnoga mjehura izazvane zračenjem, a prolazne su i, u pravilu, nemaju veće kliničko značenje. U EORTC studiji oznake 22911 najčešće rane nuspojave bile su učestalo mokrenje (67%), proljev (61,9%), otežano mokrenje (49,9%) i promjene na koži (38,9%). U manje od 5% bolesnika zabilježene su hematurija te mučnina i povraćanje. Navedene su tegobe bile uglavnom blagog do umjerenog stupnja. Teže rane nuspojave zabilježene su u do 5% bolesnika. Zračenje je prekinuto u 3,1% bolesnika, poglavito zbog proljeva (23).

S obzirom na njihovu ireverzibilnost, veću važnost imaju kasne komplikacije zračenja. Pojavnost komplikacija navodi se u mnogim retrospektivnim studijama, no vrlo objektivni prikaz bilježi se u randomiziranim studijama adjuvantne radioterapije, gdje su uspoređivani zračeni i nezračeni bolesnici. Osobito značenje ima prospektivno praćenje nuspojave zračenja u EORTC studiji uz primjenu RTOG skale stupnjevanja intenziteta (15).

U EORTC studiji pojavnost kasnih nuspojave trećega stupnja iznosila je 4,2% u zračenih i 2,6% u nezračenih bolesnika, što nije bilo statistički značajno ($p = 0,07$) (23). U SWOG istraživanju ukupna pojavnost kasnih komplikacija u zračenih bolesnika iznosila je 23,8% nasuprot 11,9% u nezračenih bolesnika ($p = 0,002$) (25).

Najznačajnije kasne urinarne komplikacija radioterapije jesu striktura uretre i inkontinencija. U EORTC studiji pojavnost strikture uretre i inkontinencije trećega stupnja iznosila je 1,5%, a jednako i u zračenih i u samo praćenih bolesnika (23). U studiji SWOG retrospektivno je zabilježena ukupna pojavnost inkontinencije u zračenih bolesnika od 6,5%, a u nezračenih 2,8% ($p = 0,07$). Istodobno je zabilježena značajno veća pojavnost uretralnih striktura u zračenih bolesnika (17,8% prema 9,5%) (25). U ARO studiji kasne nuspojave vezane uz mokraćni mjehur trećega stupnja zabilježene su u 2% bolesnika (27). Prema istraživanju van Cangha i sur., apsolutni porast u pojavnosti urinarne inkontinencije zbog zračenja nije veći od 1% (57). Formenti i sur. pratili su kontrolu mokrenja i potenciju bolesnika liječenih samo prostatektomijom i onih liječenih kombinacijom operacije i radioterapije. Nije pokazana značajna razlika u učestalosti inkontinencije i impotencije između ovih dviju skupina bolesnika (58). Učinak radioterapije na očuvanu potenciju nakon prostatektomije s poštedom živčanih spletova još nije potpunije procijenjen.

Pojavnost težih kasnih nuspojave vezanih uz rektum vrlo je mala. Komplikacije vezane uz rektum u obliku proktitisa i krvarenja navode se u 3,3% zračenih bolesnika u SWOG studiji (25). U ARO istraživanju pojavnost kasnih komplikacija 2. stupnja vezanih uz rektum opaža se tek u 1% bolesnika (27).

Istraživanja su pokazala da je ukupna učestalost težih kasnih komplikacija zračenja mala i iznosi manje od 5%, što poslijeoperacijsko zračenje čini sigurnim postupkom liječenja.

Literatura

1. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1818.
2. Geary ES, Stamey TA. Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable prostate cancers with a Hybritech prostate specific antigen of 4 to 10 ng/ml. *J Urol* 1996; 156:1056.
3. Stephenson RA, Middleton RG, Abbott TM. Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection. *J Urol* 1997; 157:251.
4. Watson RB, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 1996; 48:80.
5. Partin AW, Subong EN, Walsh PC i sur. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445.
6. Eastman JA, Kattan MW, Riedel E i sur. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170:2292-5.
7. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 160:299-315.
8. Cookson MS, Fair WR. Neoadjuvant androgen deprivation therapy and radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *AUA Update Series* 1997; 16:98.
9. Anscher MS, Prosnitz LR. Multivariate analysis of factors predicting local relapse after radical prostatectomy: Possible indications for postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:941-947.
10. Rogers R, Grossfeld GD, Roach III M, Shinohara K, Presti JC, Carroll PR. Radiation therapy for the management of biopsy proved local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160:1748-1753.
11. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Amer J Surg Path* 1996; 20:286.
12. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long term results. *J Urol* 1990; 144:1180.
13. Perez CA. Prostate. U: Perez CA, Brady LW, ur. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott - Raven: Philadelphia 1998:1583-1594.
14. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H i sur. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25:4178-86.
15. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – a new standard? *Eur Urol* 2008; 54:528-42.
16. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:972-79.
17. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K i sur. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007; 84:121-7.
18. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR i sur. Daily variations in the position of the prostate bed in patients with prostate cancer receiving postoperative external beam radiation therapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:593-6.
19. Sidhom MA, Kneebobe AB, Lehman M i sur. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zealand radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol* 2008; 88:10-9.
20. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M i sur. Effect of higher dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 3:501-506.
21. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher dose for salvage radiotherapy after prostatectomy. In *J radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:23-7.
22. Chung HT, Speight JL, Roach M. Intermediate and high-risk prostate cancer. U: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, ur. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott - Raven: Philadelphia 2008:1483-1502.

23. Bolla M, van Poppel H, Collette L i sur. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366:572-8.
24. Collette L, van Poppel H, Bolla M i sur. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911) *Eur J Cancer* 2005; 41:2662-72.
25. Thomson IM, Tangen CM, Paradelo J i sur. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. A randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296:2329-35.
26. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J I sur. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009; 181:956-62.
27. Wiegel T, Bottke D, Willich N i sur. Phase III results of adjuvant radiotherapy versus wait and see in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:S172.
28. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L i sur. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008; 88:1-9.
29. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL i sur. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:674-83.
30. Prout GR, Heaney JA, Griffin P i sur. Nodal involvement as prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J Urol* 1980; 124:226-231.
31. Freeman JA, Liekovsky G, Grossfeld G i sur. Adjuvant radiation, chemotherapy, and androgen therapy for pathologic stage D1 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 44:719-725.
32. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology* 1999; 54:495-502.
33. Lawton CA, Winter R, Byhardt R i sur. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of prostate: results based on a national prospective randomized trial (RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:931-9.
34. Eulau SM, Tate DJ, Thomas AS, Bagshaw MA, Hancock SL. Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:735-40.
35. Parker C, Clarke N, Logue J i sur. RADICALS (Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery). *Clin Oncol* 2007; 19:167-71.
36. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decision for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8204-11.
37. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK i sur. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990; 144:9210.
38. Fowler JE, Brooks J, Pandey P i sur. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153:1011-1014.
39. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P i sur. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 11:1321-30.
40. Fraizer HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? *J Urol* 1993; 148:516-518.
41. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ i sur. The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141:873-879.
42. Scher H, Eisenberg M, D'Amico A i sur. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate specific antigen: Recommendations from the Prostate Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2006; 22:537-56.
43. Stephenson A, Kattan M, Eastham J i sur. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24:3973-8.
44. Cookson MS, Aus G, Burnett AL i sur. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and

- recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177:540-5.
45. Lee AK, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8192-7.
 46. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan ME i sur. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2035-41.
 47. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999; 17:1155-1163.
 48. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:369-75.
 49. Spiotto MT, Hancock SL, King CR. Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1; 69(1):54-61.
 50. Solarić M, Herceg T, Šamija M. Učinkovitost salvage radioterapije u bolesnika s rakom prostate. U: Šamija M, Juretić A, Solarić M, ur. Zbornik 4. Hrvatskog onkološkog kongresa. Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo; 2008. str. 118-119.
 51. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ i sur. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291:1325-32.
 52. King CR, Presti JR, Gill H i sur. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:314-7.
 53. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F. External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 1984; 132:926.
 54. Morris MM, Dallow KS, Zietman AL, Althausen A, Heney NM, Shipley W. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:144.
 55. Forman JD, Wharam MD, Lee DJ, Zinreich ES, Order SE. Definitive radiotherapy following prostatectomy: results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:185.
 56. Trabulsi EJ, Valiventi RK, Hanlon AL i sur. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008; u tisku.
 57. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F i sur. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159:164-6.
 58. Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR i sur. Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. *J Urol* 1996; 155:616-619.

8.4. **Združena primjena sistemske terapije i lokalnog liječenja**

8.4.1. **Radikalna prostatektomija i sistemna terapija**

Boris Ružić, Igor Tomašković

Svake se godine u Europi dijagnosticira oko 345 900 slučajeva raka prostate, a od njega umre oko 87 400 muškaraca (1). Iako se s vremenom tendencije liječenja mijenjaju (operacija vs. telezračenje vs. brahiterapija), u Europi je radikalna prostatektomija još uvijek najčešći oblik definitivnog liječenja kojemu se podvrgne oko 59% bolesnika (2).

Radikalna prostatektomija kirurška je metoda liječenja bolesnika s lokaliziranim rakom prostate i očekivanim životnim vijekom od deset i više godine. Prema sadašnjim spoznajama, ovaj modalitet liječenja primjenjiv je i u bolesnika s kliničkim T3a stadijem bolesti, odnosno minimalno ekstrakapsularnim prodorom raka (3). Klinička procjena stadija bolesti unatoč svim raspoloživim dijagnostičkim, kliničkim i slikovnim metodama, u dijelu bolesnika bit će neprecizna (*understaging, overstaging*), a više od 30% bolesnika doživjet će lokalni ili sistemni povrat bolesti (3). Ti će bolesnici zahtijevati dodatno liječenje, trenutno ili odgođeno (4). Ukupni rizik od povrata bolesti nakon operacije ovisi o nizu parametara kao što su PSA prije operacije, PSA kinetika, Gleasonov zbroj, status kirurških rubova, klinički i patološki stadij bolesti (ekstrakapsularno širenje tumora, zahvaćenost sjemenih mjehurića i limfnih čvorova) (5). Osim toga, s različitim periodom latencije moguć je povrat bolesti i u bolesnika s pT2 stadijem bolesti (lokalizirani karcinom). Neuspjeh liječenja obično se najprije očituje porastom PSA nekoliko godina prije kliničkog relapsa bolesti. Kombinirano kirurško liječenje i sistemna terapija mogući su u obliku neoadjuvantne, adjuvantne i spašavajuće (*salvage*) terapije.

8.4.1.1. **Neoadjuvantna sistemna terapija i radikalna prostatektomija**

Postoje dva tipa neoadjuvantnog liječenja: hormonsko i citotoksično. Ideja takvog liječenja jest redukcija tumorskog volumena i time njegova bolja resektabilnost. Drugi cilj takvog liječenja jest uništenje mikrometastaza, ako postoje. Primjena neoadjuvantne androgenske deprivacijske terapije u početku je izazvala entuzijazam jer su prvi rezultati upućivali na smanjenu stopu pozitivnih kirurških rubova i sniženje patološkoga stadija (*downstaging*) te manju stopu pozitivnih limfnih čvorova (6). No dugotrajnijim praćenjem nisu ustanovljeni bolje preživljenje bez biokemijskog relapsa, za karcinom specifično ili ukupno preživljenje pri lokaliziranom karcinomu prostate (3, 4, 6, 7). Osim toga, primjena neoadjuvantne terapije rezultirala je nesigurnošću u patohistološkoj klasifikaciji tumora jer Gleasonov sustav nije definiran za situaciju hormonskog liječenja karcinoma prostate pa su upitne pouzdanost i komparabilnost ovih nalaza sa slučajevima u kojima liječenja nije bilo (8). Smatra se da je upravo to dovelo do nesuglasja između poboljšanja patoloških varijabli i nepromijenjenoga kliničkog ishoda u bolesnika s neoadjuvantnom terapijom

(9). Daljnji nedostatak ovakvog pristupa jest odgađanje kirurškog liječenja na koji bolesnik čeka za vrijeme trajanja neoadjuvantne terapije, a po provedenim istraživanjima ono se kreće od 3 do 8 mjeseci. Konačno, bolesnici podvrgnuti ovakvom liječenju izloženi su nezanemarivim nuspojavama.

Novija iskustva s primjenom neoadjuvantne kemoterapije provedena su na malom broju bolesnika i s prekratkim vremenom praćenja pa je za sada pre-rano govoriti o njihovoj definitivnoj vrijednosti (10, 11).

U zaključku možemo reći kako je Cochraneova metanaliza pokazala da neoadjuvantna hormonska terapija prije radikalne prostatektomije rezultira većim postotkom lokalizirane bolesti, znatno manjom stopom pozitivnih kirurških rubova i pozitivnih limfnih čvorova, ali nije pokazala bolje ukupno preživljenje ni preživljenje bez progresije (biokemijske ili kliničke) u bolesnika liječenih neoadjuvantnom terapijom i radikalnom prostatektomijom (12). Već su spomenuta ograničenja vezana uz nuspojave i nesigurni patološki *grading*. Stoga se ovaj pristup danas ne smatra standardnim liječenjem (6, 7, 9, 12, 13). Potrebno je reći da je u Cochraneovoj metaanalizi većina bolesnika imala lokaliziranu bolest. Primjena neoadjuvantne hormonske terapije prije radikalne prostatektomije kod lokalno uznapredovale bolesti mnogo je slabije proučavana i rijetka su randomizirana istraživanja koja se bave ovim pitanjem (14, 15). Klotz i sur. nisu našli razliku u vremenu do biokemijskog relapsa u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom koji su tijekom tri mjeseca prije radikalne prostatektomije primali hormonsku terapiju (15).

8.4.1.2. Adjuvantno sistemno liječenje nakon radikalne prostatektomije

Adjuvantna hormonska terapija nakon radikalne prostatektomije daje se na temelju nepovoljnih patoloških ili bioloških parametara uz odsutnost rezidualne bolesti i trebalo bi je razlikovati od »spašavajuće« (salvage) hormonske terapije koja se daje u situaciji biokemijskog ili kliničkog relapsa (9).

Dio bolesnika nakon radikalne prostatektomije imat će nepovoljan patološki nalaz koji upućuje na povišen rizik od povrata bolesti. Analiza oko 6 000 bolesnika operiranih između 1985. i 2005. u Memorial Sloan Kettering Cancer Center zbog klinički lokaliziranog raka prostate s medijanom PSA od 6,34 ng/mL pokazala je prisutnost lokalizirane bolesti (pT2) u 70% bolesnika, prodor kroz kapsulu u 27% bolesnika, pozitivni kirurški rub u 20%, zahvaćenost sjemenskih mjehurića u 9%, a limfnih čvorova u 4% bolesnika (16). Neki su bolesnici imali više nepovoljnih parametara istodobno (npr. pT3 i pozitivni kirurški rub). Kako je već navedeno, oko 30% bolesnika nakon radikalne prostatektomije imat će relaps bolesti. Hull i suradnici utvrdili su da je u skupini bolesnika operiranih zbog klinički lokaliziranog raka prostate petogodišnje preživljenje bez porasta PSA (*PSA free survival*) 76% u bolesnika sa ekstrakapsularnim proširenjem bolesti, oko 50% u bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom, 37% u bolesnika sa zahvaćenim sjemenskim mjehurićima te 18% u bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima (4, 17).

Definicija visokorizične skupine bolesnika za povrat bolesti nije jedinstvena. Yossefovitch i sur. analizirali su osam različitih definicija visokorizičnog raka prostate i zaključili da ova skupina bolesnika nema jedinstvenu, lošu

prognozu (16). Iako su najčešće upotrebljavane definicije visokorizičnog raka prostate kadre identificirati bolesnike koji imaju 3,2-10,4 puta veći rizik od smrti zbog raka prostate, desetogodišnja kumulativna incidencija za karcinom specifičnog mortaliteta u visoko rizičnih bolesnika bila je tek 3-11%, a izostanak adjuvantne terapije 10 godina nakon operacije kretala se u rasponu od 35 do 76%, ovisno o definiciji (16). Danas postoji više od 30 nomograma koji na osnovi prijeoperativnih i poslijeoperativnih bioloških i patoloških, a u novije vrijeme i molekularnih parametara predviđaju rizik od povrata bolesti. Većina njih uzima u obzir prijeoperativni PSA, Gleasonov zbroj, pTNM stadij, status kirurških rubova, poslijeoperativnu kinetiku PSA (18-20). Uporaba nomograma preporučuje se u slučajevima kompleksnoga kliničkog odlučivanja, uz ogradu da su potrebni njihovo unutrašnje i vanjsko vrjednovanje i stalno dopunjavanje kako bi se pratila evolucija u kirurškoj tehnici i liječenju, biologiji tumora i obilježjima bolesti, novim tumorskim markerima (21). Također je moguće naći niz internetskih izvora s interaktivnim kalkulatorima rizika od povrata bolesti koji na temelju unesenih podataka omogućuju izračun individualnog rizika za pojedinog bolesnika (22-24). Napominjemo da je kod primjene ovakvih kalkulatora potreban visok stupanj kritičnosti s obzirom na pouzdanost izvora i činjenicu da nijedan od njih za sada nije vrjednovan u našoj populaciji bolesnika.

Ovisno o spomenutom riziku, postavlja se pitanje potrebe uvođenja dodatne terapije nakon operacije, njezine vrste i vremena uvođenja.

Bolesnici s pozitivnim kirurškim rubom(ovima) i/ili s ekstrakapsularnim proširenjem bolesti smatraju se visokorizičnima i u najužem su izboru za adjuvantno liječenje. U suvremenim serijama pozitivni se rubovi nađu u 11-38% bolesnika (25). Stopa pozitivnih rubova neizbježno je veća kod lokalno uznapredovale bolesti (6,8% u pT2 vs. 23% u pT3) (26). Iako je potpuna ekscizija tumora kirurški aksiom, a nalaz pozitivnog ruba neovis ni prediktor biokemijskog relapsa, značajan dio ovih bolesnika ne će imati biokemijski ni klinički relaps nakon 10 godina (25-27). Osobito je nejasan utjecaj pozitivnih kirurških rubova u pT2 stadiju bolesti (26). Nalaz pozitivnoga kirurškog ruba ipak je, iako ne kod svih bolesnika, nepovoljan prognostički parametar i nosi relativni rizik od 4,37 (raspon 2,9-6,6) za povrat bolesti (17). Status kirurških rubova jedini je rizični čimbenik za relaps na koji kirurg ima utjecaja pa je važno ustrajati na kirurškim onkološkim principima.

Liječenje je ove skupine bolesnika kontroverzno. Adjuvantno zračenje najčešći je oblik adjuvantnog liječenja u ovoj skupini bolesnika. Iako se o poslijeoperativnom zračenju više govori u posebnom poglavlju, kratko ćemo se na njega osvrnuti u kontekstu naše teme. Prednost je adjuvantnog zračenja u tome što je rezidualni tumorski volumen mali i što njegovim uništenjem anuliramo i njegov metastatski potencijal (27). Dakle, riječ je o kurativnom tretmanu. Prvo pitanje koje se nameće jest: ima li razlike u ishodu bolesti primijenimo li u visokorizičnog bolesnika nakon operacije zračenje ili ne? Studije SWOG 8794 i EORTC 22911 pokazale su da adjuvantno zračenje u takvih bolesnika ima kao posljedicu dulje vrijeme do biokemijskog relapsa u poslijeoperativno zračenih, visokorizičnih bolesnika, ali ne i bolje ukupno preživljenje u odnosu na bolesnike bez adjuvantnoga zračenja pri desetogodišnjem (SWOG) i petogodišnjem praćenju (EORTC) (28, 29, 30). Novije spoznaje objavljenje

na skupu Američkog udruženja urologa 2008. godine sugeriraju da je tek pri 15-godišnjem praćenju primjetno i bolje preživljenje (50% vs. 39%, $p=0,03$) (25). Postavlja se opravdano pitanje ne bi li i spašavajuće (*salvage*) zračenje primijenjeno kod ranog biokemijskog relapsa (rani porast PSA $< 0,05\text{ng/mL}$) postiglo isti klinički uspjeh uz poštedu tretmana za one bolesnike koji nakon radikalne prostatektomije imaju rizične čimbenike, ali ne dožive biokemijski relaps, a kojih je u petogodišnjem razdoblju spomenuto 18-76%, ovisno o vrsti i broju čimbenika rizika (16, 25). Nedostatak prospektivnog, randomiziranog istraživanja s radikalnom prostatektomijom uz adjuvantno vs. rano spašavajuće zračenje za bolesnike visokog rizika, za sada nas ostavlja bez preciznog odgovora na ovo pitanje (31). Treće je pitanje, ako je adjuvanto zračenje i bolje od spašavajućeg, trebaju li ga baš svi bolesnici primiti ili je ono barem u dijela bolesnika pretjerano liječenje (*overtreatment*)? Skrećemo pozornost da u ovom scenariju poslijeoperativni PSA još nije porastao nakon primarnoga kirurškog liječenja pa i ne može poslužiti stratifikaciji rizika. Četrto, primjena androgen deprivacijske terapije u kombinaciji s adjuvantim ili spašavajućim zračenjem u visokorizičnih bolesnika nakon radikalne prostatektomije otvara nove terapijske opcije, ali i pitanja. Randomizirana studija RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery) dizajnirana je tako da utvrdi učinke i vrijeme zračenja (adjuvantno ili spašavajuće) u kombinaciji sa placebo, 6 mjeseci i 24 mjeseca adjuvantne hormonske terapije (32). U tijeku su i randomizirana istraživanja RTOG 9601 i GETUG 16 koja se bave pitanjem kombinirane terapije nakon operacije (31). U najvećem dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom istraživanju Early Prostate Cancer programme, adjuvanta hormonska terapija s bicalutamidom 150 mg uz različite primarne oblike liječenja (operacija, zračenje, nadzor) uspoređena je s placebo. Na više od 8 100 bolesnika diljem svijeta utvrđeno je da je primjena adjuvantne antiandrogene terapije bicalutamidom u lokaliziranom raku prostate nepreporučljiva, a u lokalno uznapredovalom karcinomu prostate rezultirala je duljim vremenom preživljenja bez progresije bolesti bez obzira na primarni tretman. Adjuvantna primjena bicalutamida 150 mg u lokalno uznapredovaloj bolesti rezultirala je boljim ukupnim preživljenjem samo u grupi bolesnika koja je primarno zračena, ali ne i u bolesnika nakon radikalne prostatektomije (33). Vrijeme praćenja bolesnika u ovom je trenutku 7,1 godinu.

Bolesnici sa zahvaćenim sjemenskim mjehurićima nakon radikalne prostatektomije imaju značajan rizik od udaljenih metastaza pa se često liječe adjuvantnom hormonskom terapijom. Subanaliza SWOG 8794 pokazala je da je nakon 10 godina 22% ovih bolesnika bilo bez relapsa, 56% bez metastaza, a ukupno ih je preživjelo 61% (34). Adjuvantna radioterapija u bolesnika sa zahvaćenim sjemenskim mjehurićima u odnosu na opservaciju, nakon 10 godina rezultirala je boljim preživljenjem bez biokemijskog relapsa (36 vs. 12%, $p = 0,001$). Ukupno preživljenje (71 vs. 51%, $p = 0,08$) i preživljenje bez metastaza (66 vs. 47%, $p = 0,09$) pokazali su poboljšanje koje nije doseglo statistički značajnu razinu. Na osnovi ograničenih podataka pretpostavlja se da od poslijeoperativnog zračenja korist može imati podgrupa tih bolesnika koji nakon operacije dosegnu niske vrijednosti PSA manje od $0,3\text{ ng/mL}$, dok bi ostali mogli više koristiti imati od adjuvantnoga hormonskog liječenja (6).

Bolesnici s nalazom pozitivnih limfnih čvorova nakon operacije u visokom će postotku s vremenom imati povrat bolesti. Ti se bolesnici danas rjeđe viđaju nakon radikalne prostatektomije zbog otkrivanja bolesti u ranijemu stadiju. Randomizirana studija Messinga i sur. pokazala je da rano uvođenje hormonske terapije nakon radikalne prostatektomije u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima poboljšava preživljenje u odnosu na odgođenu terapiju (65% vs. 45%, praćenje 11,9 godina) (35). Druga skupina autora nije potvrdila takve zaključke i nije našla razliku u vremenu do pojave metastaza, karcinom specifičnom i ukupnom preživljenju među bolesnicima koji su odmah naknadno započeli s hormonskom terapijom (36). Ovo je istraživanje nerandomizirano i retrospektivno. Sadašnje smjernice Europskoga urološkog društva iz 2008. godine stoga preporučuju uvođenje adjuvantne hormonske terapije kod N+ bolesnika, no s obzirom na nuspojave koje dugoročna primjena ove terapije ima, u selekcioniranih bolesnika moguća je i prihvatljiva i odgođena primjena terapije tek kod porasta PSA (3).

8.4.1.3. Spašavajuća (*salvage*) sistemsko liječenje nakon radikalne prostatektomije

Posebna je situacija kada se pojavi biokemijski ili klinički relaps bolesti. Ako je bolesnik do tada imao samo primarno liječenje, predmnijevana sekundarna terapija više se ne smatra adjuvantnom jer su prisutni znakovi povrata bolesti pa se ovakvo liječenje obično naziva »spašavajućim« (*salvage*) liječenjem. Sudbina bolesnika s biokemijskim relapsom nije jedinstvena, a liječenje nije bez prijepora. Najprije, sam biokemijski relaps različito je definiran. Dok se donedavno postavljala granica PSA od 0,2 ng/mL nakon radikalne prostatektomije (nakon zračenja pojam biokemijskog relapsa je različit!), danas se najčešće uzima granična vrijednost od 0,4 ng/mL mjerenog 8 tjedana ili više nakon radikalne prostatektomije s daljnjim porastima u idućim mjerenjima (4). Liječenje ovakvih bolesnika i dalje je nedefinirano. Pond je pokazao da prirodni tijek bolesti u bolesnika s biokemijskim relapsom nakon radikalne prostatektomije i bez ikakva drugog oblika liječenja čini osmogodišnji period od pojave biokemijskog relapsa do pojave presadnica i potom još petogodišnji od pojave metastaza do smrti (37). Simmons nalazi da je samo 10-15% bolesnika s biokemijskim relapsom nakon radikalne prostatektomije u visokom riziku od progresije bolesti i smrti te će oni imati koristi od sekundarne terapije (38). Njegova grupa iz Clevelanda identificirala je niskorizične i visokorizične bolesnike (visoki rizik: PSA \geq 10ng/mL, stadij \geq cT2b, Glesonov zbroj \geq 7). Desetogodišnje preživljenje bolesnika s visokim rizikom bilo je 9-19% manje u odnosu na niskorizične. Zanimljivo je da nije bilo razlike u ukupnome preživljenju među bolesnicima s biokemijskim relapsom i bez njega kako u niskorizičnoj, tako i u visokorizičnoj skupini (38). Oni stoga smatraju da je u vrijeme pojave biokemijskog relapsa rizik od smrti zbog karcinoma prostate u najvećega broja bolesnika komparabilan s ostalim kompetitivnim uzrocima smrti.

Prvo pitanje pri pojavi biokemijskog relapsa koje si kliničar postavlja jest je li relaps znak lokalne ili sistemne bolesti. Drugo je pitanje trebaju li svi bolesnici, s obzirom na prirodni tijek relapsa, spašavajuće liječenje i, ako trebaju – koje.

Digitorektalni je pregled od male koristi jer ne otkriva bolest malog volumena. Pri niskim vrijednostima PSA slikovne metode poput kompjutorizirane tomografije i magnetne rezonancije također su slabe osjetljivosti u otkrivanju lokalnog recidiva bolesti. Prema postojećim Smjericama, ne preporučuje se ni rutinska biopsija vezikouretralne anastomoze (3). Endorektalna magnetna rezonancija i pozitronska emisijska tomografija za sada još nisu u široj uporabi. Nadalje, otkriće i potvrda lokalnog relapsa ne isključuje sustavnu bolest. Scintigrafija kosti otkriva sustavne promjene tek kod lezija većih od 4 mm. Zbog svega navedenog i u ovom slučaju postoje različiti nomogrami koji diferenciraju lokalni od sustavnog relapsa. Lokalni je relaps vjerojatan u bolesnika s rastućim PSA nakon operacije ako se: 1. biokemijski recidiv pojavljuje nakon tri i više godina od operacije, 2. ako je vrijeme udvostručenja PSA veće od 11 mjeseci, 3. ako je Gleasonov zbroj 6 i manji, 4. ako je pTNM stadij T3a No i manji, 5. ako su kirurški rubovi pozitivni (3). Sustavni je relaps vjerojatan ako: 1. PSA raste u prvoj godini nakon operacije; 2. ako je vrijeme udvostručenja PSA 4-6 mjeseci; 3. ako je Gleasonov zbroj 8-10; 4. ako je stadij pT3b i/ili N1 (3). Freedland je izradio nomogram kod kojeg se na osnovi Gleasonova zbroja (ili ≥ 8), vremena udvostručenja PSA (3 mjeseca, 3-9 mjeseci, 9-15 mjeseci) i vremena od operacija do porasta PSA (≤ 3 godine i 3 godine) predviđa rizik od smrti zbog karcinoma prostate (39). Na temelju tih parametara moguće je identificirati bolesnike s visokim rizikom od umiranja zbog raka prostate i potrebom za spašavajućim liječenjem od onih u kojih će klinički tijek relapsa biti relativno indolentan. Simmons predlaže kategoriziranje takvih bolesnika prema riziku od smrti zbog karcinoma prostate u dvije skupine: opservacijsku sa serijskim mjerenjem PSA i terapijsku kojoj bi bio ponuđen odgovarajući oblik spašavajućeg liječenja (38).

U bolesnika s lokalnim recidivom bolesti nakon prostatektomije potrebno je razmotriti spašavajuće zračenje. O takvom se liječenju više govori u drugim dijelovima ove knjige.

Bolesnici s utvrđenim presadnicama bit će najčešće podvrgnuti hormonskom liječenju kao standardnoj terapiji (3). Za bolesnike s biokemijskim relapsom bez metastaza, primjena je hormonske terapije kontroverzna.

Unatoč nedostatku prospektivnoga randomiziranoga kliničkog istraživanja koje bi evaluiralo ranu primjenu hormonske terapije u uvjetima biokemijskog relapsa nakon radikalne prostatektomije, primjena hormonske terapije široko je rasprostranjena (40). Vrijeme uvođenja terapije i njezin učinak analizirani su u retrospektivnom istraživanju Moula i sur. (41). Jedna skupina bolesnika primila je androgen deprivacijsku terapiju već kod porasta PSA višem od 0,2 ng/mL, a druga je bila bez terapije sve do pojave presadnica. Vrijeme do pojave presadnica nije bilo različito u cijeloj populaciji od gotovo 5 000 bolesnika, bez obzira na to jesu li ili nisu primili hormonsku terapiju. No, u skupini visokorizičnih bolesnika (PSA veći od 7, vrijeme podvostručenja PSA manje od 12 mjeseci) vrijeme do pojave metastaza bilo je dulje u skupini bolesnika s ranom hormonskom terapijom pri pojavi biokemijskog relapsa (41). Potrebna su dodatna istraživanja da utvrde mijenjaju li se taj učinak i ukupno preživljenje bolesnika. Nadalje, nije poznata ni uloga intermitentne terapije, kombinirane ili maksimalne androgene blokade, minimalne androgene blokade, vrste androgen deprivacijske terapije (4).

Zaključno, s obzirom na to da primjena hormonskog liječenja nosi i ozbiljne nuspojave, osobito u prolongiranome trajanju, potrebno je stratificirati visokorizične bolesnike koji bi nakon radikalne operacije primili adjuvantno liječenje u svrhu najvećeg povećanja šansi za izlječenje i prevenciju biokemijskog relapsa i s vremenom – smrti od raka prostate. Među bolesnicima u kojih se ipak očituje biokemijski relaps treba razlučiti one u kojih je on stabilan i na serijskim mjerenjima ne pokazuje značajnu progresiju te koji vjerojatno ne trebaju daljnje liječenje od onih u kojih je serijskim mjerenjem utvrđen stalan porast PSA i u kojih postoji visok rizik od smrti zbog raka prostate. Njih dalje treba razlučiti u skupinu s lokalnim i u skupinu sa sistemnom bolešću. Na temelju toga prvima bi bilo ponuđeno zračenje, a drugima hormonska terapija (40). Daljnja su istraživanja potrebna radi utvrđivanja vremena uvođenja i vrste terapije za određene potkategorije bolesnika.

Literatura

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M; Colombert M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-92.
2. Djavan B, Ravery V, Rocco B, Zlotta A, Brausi M, Margreiter M. European study of radical prostatectomy: time trends in Europe, 1993-2005. *BJU Int* 2007; 100(2):22-5.
3. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V et al. European Association of Urology: Guidelines on prostate cancer 2008. Arhens, Netherlands.
4. Morris JM, Scher HI. The clinical state of the rising PSA level after definitive local therapy: a practical approach. In Walsh P. ed. *Campbell's urology*, Philadelphia; WE Saunders Co. 9th edition 2006; 3069-81.
5. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Postoperative nomogram predicting the 10 year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7005-12.
6. Meng MU, Carroll PR. Treatment of locally advanced prostate cancer. In Walsh P. ed. *Campbell's urology*, Philadelphia; WE Saunders Co. 9th edition 2006; 3053-68.
7. Pendleton J, Pisters LL, Nakamura K, Anai S, Rosser CJ. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: Where have we been? Where are we going? *Urol Oncol* 2007; 25:11-18.
8. Petraki CD, Sfikas CP. Histopathological changes induced by therapy in the benign prostate and prostate adenocarcinoma. *Histol Histopathol* 2007; 22:1-3.
9. Boccon-Gibod L. Adjuvant treatment to surgery. *BJU Int* 2007; 100(2):40-43.
10. Chi NK, Chin JL, Winquist E, Klotz L, Saad F, Gleave ME. Multicenter Phase II Study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 180:565-70.
11. Sella A, Zisman A, Kovel S, Yarom N, Leibovici D, Linder A. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor prognosis localized prostate cancer; *Urology* 2008; 71:323-7.
12. Kumar S, Shelly M, Harrison C, Coles B, Wit TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD006019.
13. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V et al. European Association of Urology: Guidelines on prostate cancer 2008. Arhens, Netherlands.
14. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol*. 2002; 168(5):2016-9.
15. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, et al. Canadian Uro-Oncology Group. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol*. 2003 Sep; 170(3):791-4.

16. Yossefovich O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT et al. Secondary therapy, metastatic progression and cancer specific mortality in men with clinically high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53:950-9.
17. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002; 167:528-34.
18. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(10):766-71.
19. Suardi N, Porter CR, Reuther AM, Walz J, Kodama K, Gibbons RP et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008; 112(6):1254-63.
20. Porter CR, Suardi N, Kodama K, Capitanio U, Gibbons R, Correa R et al. A nomogram predicting metastatic progression after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2008; 889-94.
21. Chun FK, Briganti A, Karakiewicz PI, Graefen M. Should we use nomograms to predict outcome? *Eur Urol Supp* 2008; 7:396-9.
22. <http://www.prostatecalculator.org/>
23. http://www.mskcc.org/mskcc/applications/nomograms_v2/PostRadProstatectomy.aspx
24. <http://www.compass.fhcrc.org/edrnci/bin/calculator/main.asp?t=prostate&sub=s1&m=&v=prostate&x=Prostate%20Cancer>
25. Yossefovich O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonau BD, Karakiewicz PI et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: Outlining the problem and its long term consequences. *Eur Urol* 2008. Article in press. doi 10.1016/j.eurouro.2008.09.051.
26. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008; 179:S47-S51.
27. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin – positive prostate cancer: A systematic review and meta- analysis. *Radiother Oncol* 2008; 88:1-8.
28. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al.: [Preliminary results for EORTC trial 22911: radical prostatectomy followed by postoperative radiotherapy in prostate cancers with a high risk of progression] *Cancer Radiother* 2007; 11 (6-7):363-9.
29. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al.: Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27):4178-86.
30. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED; SWOG 8794. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16):2225-9.
31. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: A literature review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72:972-9.
32. Parker C, Clarke N, Loguez J, Payne H, Catton C, Kynaston H, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery). *J Clin Oncol* 2007; 19:167-71.
33. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 97(2):247-54.
34. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED; 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(6):2453-7; discussion 2458.
35. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnese PA et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7:472-9.
36. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, Jordan JJ, Hernandez M, Burt K et al. Surgically managed lymph node- positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2006; 99:321-5.

37. Pond CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591-8.
38. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical relapse after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007; 51:1175-84.
39. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C., Partin, A. W. (2005). Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 294:433-439.
40. Parekh DP. Comment on Early hormonal therapy for PSA only recurrence after radical prostatectomy- success towards survival or antidote to anxiety? *J Urol* 2008; 179:S60.
41. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2008; 179:S53-9.

8.4.2. Radioterapija i hormonska terapija

Mladen Solarić

8.4.2.1. Opravdanje uporabe združenog liječenja

U bolesnika s rakom prostate hormonska terapija je prvi put bila uspješno primijenjena četrdesetih godina prošloga stoljeća. Odonda se pokazala kao vrlo učinkovit oblik palijativnog liječenja. Prva iskustva uporabe hormonske terapije kao adjuvantnog (dodatnog) oblika liječenja potječu iz šezdesetih godina, kada je istraživana diethylstilbestrol nakon prostatektomije. Osamdesetih se objavljuju prve studije koje upućuju na učinkovitost dodatne primjene hormonske terapije u radikalno zračenih bolesnika.

Više je mogućih mehanizama koji opravdavaju združenu primjenu hormonske terapije i zračenja. Primjena učinkovite hormonske terapije uništava dio tumorskih stanica u prostati tako da preostala tumorska masa na koju je usmjereno zračenje postaje manja. Primjena hormonske terapije prije zračenja smanjuje prostatu i time poboljšava protok krvi kroz spomenuti organ, smanjujući zone hipoksije u tumoru, što je preduvjet uspješnog učinka zračenja. Čini se da zračenje i hormonska terapija pokazuju sinergizam učinka dovodeći zajedno do aditivne apoptoze tumorskih stanica. Hormonska terapija prije zračenja može smanjiti prostatu i tako smanjiti veličinu fotonskih snopova pri zračenju, što rezultira većom poštedom rektuma i mokraćnoga mjehura. Osim toga, valja očekivati da između zračenja, kao lokalnog, i hormonske terapije, kao sustavnog oblika liječenja, postoji i prostorno razdvojena suradnja, tako da hormonska terapija djeluje na udaljene mikrometastaze, a zračenje na primarni tumor u prostati.

U bolesnika koji se primarno liječe zračenjem, hormonska se terapija može provoditi prije početka radioterapije (neoadjuvantna hormonska terapija) ili nakon završetka zračenja (adjuvantna hormonska terapija). U većini istraživanja hormonska se terapija provodila i tijekom zračenja. Hormonska terapija može biti kratkotrajna (obično dva do šest mjeseci) ili dugotrajna (dvije ili više godina).

U nizu provedenih i objavljenih randomiziranih studija pokušalo se odgovoriti je li združena primjena hormonske terapije i radioterapije učinkovita, kada je najbolje primijeniti hormonsko liječenje i koliko dugo.

8.4.2.2. Je li združena primjena radioterapije i hormonske terapije učinkovita?

Danas postoji niz objavljenih prospektivnih, randomiziranih studija u kojima je istraživana učinak združene primjene zračenja i hormonske terapije. U njima je uspoređivan učinak samo zračenja s kombinacijom zračenja i hormonskog liječenja te je time istraživana uloga hormonske terapije. Međutim, tek je nedavno objavljena prva studija koja je propitivala ulogu samoga zračenja. U ovom je istraživanju 875 bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bilo randomizirano na hormonsku terapiju s ili bez radioterapije. U zračenih je bolesnika zabilježena značajno manja pojavnost biokemijskog recidiva, smanjenje mortaliteta od raka prostate za 66%, a ukupnog mortaliteta za 32% (1). Time je dokazana neizostavna uloga zračenja.

Prva istraživanja dodatne primjene hormonske terapije u zračenih bolesnika započeta su 60-ih. Dietilstilbestrol u dozi od 5 mg trajno je primjenjivan u bolesnika s lokoregionalno uznapredovalom bolesti. Istraživanje je uključilo 82 bolesnika koji su randomizirani na samo radioterapiju ili združeno liječenje. Kako su 1973. objavljeni rezultati VACURG (Kooperativna urološka istraživačka skupina veteranske administracije) studija upozorili na porast kardiovaskularnog mortaliteta u bolesnika na terapiji dietilstilbestrolom, doza je lijeka naknadno smanjena. Podnošljivost dietilstilbestrola bila je loša tako da je hormonsku terapiju prijevremeno prekinulo 58% bolesnika. Zagars i sur. objavili su 1988. rezultate uz medijan praćenja od 14,5 godina. Zabilježeno je značajno veće preživljenje bez znakova bolesti u združeno liječenih bolesnika, no bez učinka na ukupno preživljenje, što se objasnilo toksičnošću lijeka (2). Zbog nuspojava adjuvantna je terapija estrogenima napuštena.

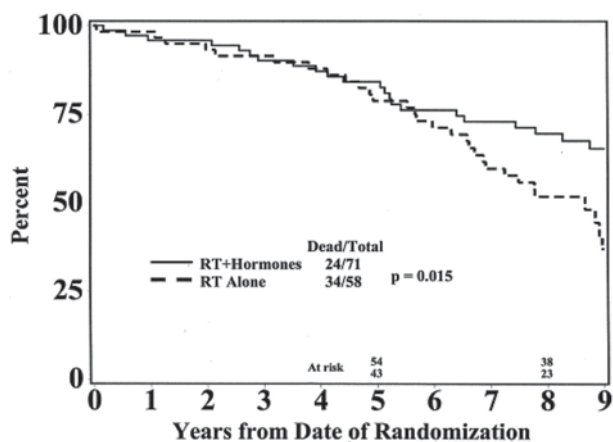
Bilateralna orhidektomija pokazala se značajno manje toksičnom, a učinkovitom. Retrospektivna analiza serije bolesnika liječenih 70-ih i 80-ih na Novom Zelandu pokazala je veće ukupno desetogodišnje preživljenje u bolesnika liječenih bilateralnom orhidektomijom i zračenjem u usporedbi s onima liječenima samo zračenjem (3). Granfors i sur. započeli su 1986. prospektivnu randomiziranu studiju kao bi ocijenili učinak združene primjene radioterapije i bilateralna orhidektomije. Uključivanje bolesnika bilo je prekinuto godine 1991. zbog rano ustanovljene značajne prednosti združenog liječenja u odnosu na samu radioterapiju. U združeno liječenih bolesnika zabilježena je statistički značajno manja ukupna smrtnost (4). Nedostatak bilateralne orhidektomije jest njezina nepovratnost, tj. predočuje doživotni oblik hormonskog liječenja.

Uvođenje LH-RH agonista (agonista oslobađajućeg hormona za luteinizirajući hormon) omogućilo je kastraciju na određeno vrijeme, a time mogućnost da se adjuvantna hormonska terapija nakon nekog razdoblja prekine. To je razlog što su u većine suvremenih istraživanja združene primjene hormonske terapije i zračenja primjenjivani ovi lijekovi. Većina je suvremenih istraživanja započeta potkraj 80-ih i tijekom 90-ih godina, a rezultati su objavljeni nakon 2000. godine.

Neoadjuvantna hormonska terapija

U istraživanju učinka provođenja hormonske terapije prije početka zračenja (neoadjuvantna hormonska terapija) najznačajnija je randomizirana studija Onkološke skupine za radijacijsko liječenje (RTOG) oznake 86-10. Bolesnici s rakom prostate, njih 456, s tumorom u presjeku većim od 25 cm², sa

zahvaćenim zdjelničnim limfnim čvorovima ili bez njih, bili su randomizirani na liječenje samo zračenjem ili zračenjem i hormonskom terapijom dva mjeseca prije i tijekom zračenja. Hormonska se terapija sastojala od kombinacije goserelina (LH-RH agonist) i flutamida (antiandrogen). Hormonska terapija statistički značajno poboljšava biokemijsku kontrolu bolesti ($p < 0,0001$), smanjuje pojavu udaljenih presadnica ($p = 0,006$), povećava preživljenje bez kliničkih znakova bolesti ($p < 0,0001$) te smanjuje mortalitet od raka prostate ($p = 0,01$). Apsolutna razlika u desetogodišnjem za rak prostate specifičnom preživljenju iznosi 13%. Razlike u ukupnome preživljenju između zračenih bolesnika koji jesu i koji nisu primili neoadjuvantnu hormonsku terapiju nije bilo. Izuzetak su bili bolesnici s Gleasonovim zbrojem 2-6 u kojih je pokazano da hormonska terapija statistički značajno poboljšava ukupno preživljenje ($p = 0,015$) tako da je u bolesnika liječenih hormonskom terapijom zabilježeno 18% veće osmogodišnje ukupno preživljenje (5, 6) (sl. 8-36.).



Slika 8-36. Ukupno preživljenje u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 2-6 liječenih radioterapijom s neoadjuvantnom hormonskom terapijom ili bez nje (5)

U istraživanju oznake L-101 Laverdiere i sur. istraživali su ulogu dodavanja hormonske terapije, i to 3 mjeseca prije zračenja ili 3 mjeseca prije, tijekom i 5 mjeseci nakon zračenja u usporedbi samo s radioterapijom. U bolesnika s T2-3 rakom prostate pokazali su da se dodavanjem hormonske terapije značajno smanjuje rizik od biokemijskog povrata bolesti, no nije bilo razlike između dviju skupina različitog trajanja hormonskog liječenja (7).

Trans-tasmanijska radijacijska onkološka skupina (TROG) provela je istraživanje oznake 96.01 kojom je istraživana uloga neoadjuvantne i konkomitantne hormonske terapije u bolesnika liječenih zračenjem. Istraživan je učinak dodavanja tromjesečne i šestomjesečne hormonske terapije goserelinom i flutamidom u 818 bolesnika u T2b-4 stadiju raka prostate. Šestomjesečno hormonsko liječenje značajno je smanjilo rizik od biokemijskog povrata bolesti, lokalni povrat bolesti, pojavu udaljenih metastaza te mortalitet od raka prostate. Rizik od smrti zbog raka prostate smanjen je čak 44% ($p = 0,04$). Učinak je tromjesečne hormonske terapije izostao u smislu pojave udaljenih presadnica i mortaliteta od raka prostate. Učinak šestomjesečne hormonske terapije bilježio se neovisno o prognostičkim čimbenicima. Međutim, postojala je tendencija većeg učinka u bolesnika s većim rizikom od recidiva. Opasnost od povrata bolesti u srednjoj prognostičkoj skupini bio je smanjen 20% u usporedbi sa smanjenjem rizika od 48% u nepovoljnoj prognostičkoj skupini (8).

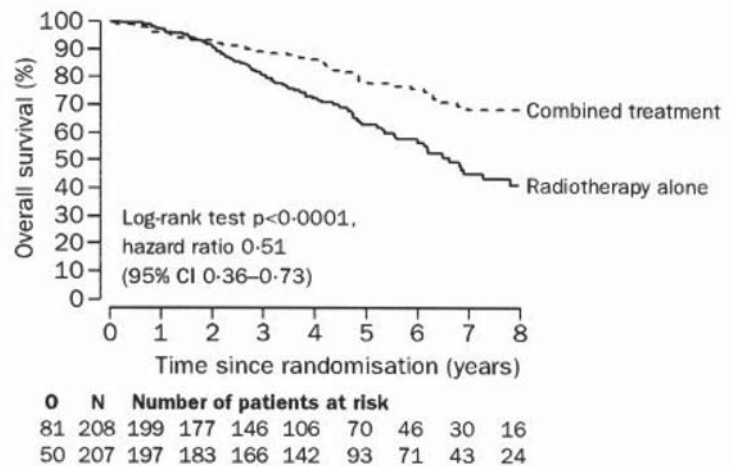
Adjuvantna hormonska terapija

Adjuvantna hormonska terapija istraživana je u trima velikim randomiziranim studijama.

RTOG 85-31 je prva studija u kojoj je istraživana združena primjena LH-RH agonista (goserelin) i konvencionalnog zračenja. Devet stotina sedamdeset i sedam bolesnika s T3 rakom prostate ili metastazama u zdjelici limfnim čvorovima bilo je randomizirano na one koji su samo zračeni (dobivali su hormonsku terapiju u slučaju relapsa) i one koji su primali terapiju goserelinom odmah od kraja zračenja pa dalje. U 139 bolesnika prije zračenja je bila učinjena prostatektomija. Uz medijan praćenja od 7,6 godina zabilježena je nedvojbeno korist od adjuvantne hormonske terapije. U bolesnika koji su odmah nakon završetka zračenja počeli primati goserelin zabilježeno je manje lokalnog recidiva ($p < 0,0001$), rjeđa pojava udaljenih metastaza ($p < 0,0001$), manji mortalitet od raka prostate ($p = 0,0052$) te veće ukupno preživljenje ($p = 0,002$). U bolesnika liječenih hormonskom terapijom zabilježeno je 10% veće ukupno desetogodišnje preživljenje. Analiza rezultata s obzirom na Gleasonov zbroj pokazala je da razlika u ukupnome preživljenju postoji u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 7 ($p = 0,026$), i 8-10 ($p = 0,0046$), no ne bilježi se u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 2-6 ($p = 0,24$) (9).

Jednake je rezultate pokazala studija 22863 Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC). U toj je studiji 415 bolesnika, neki s T1-2 rakom prostate i Gleasonovim zbrojem 8-10, a neki s T3-4N0-1 rakom prostate, bilo randomizirano na one koji su liječeni samo konvencionalnom radioterapijom i na one koji su od početka zračenja primali terapiju goserelinom, što je nastavljeno do ukupno tri godine. Tjedan dana prije prve aplikacija Zoladexa i tijekom još 4 tjedna bolesnici su primali ciproteron-acetat. U bolesnika koji su primili hormonsku terapiju bilo je zabilježeno značajno manje lokalnih recidiva ($p < 0,0001$), manje udaljenih metastaza ($p < 0,0001$) te 49% manji ukupni mortalitet ($p < 0,0001$). Razlika u petogodišnjem preživljenju bez znakova bolesti iznosila je 34%, a u ukupnome preživljenju 16% (10) (sl. 8-37.).

Na tragu su ovakvih rezultata i iskustva s adjuvantnom primjenom bikalutamida. U okviru studije liječenja ranog karcinoma prostate bikalutamidom (EPC program), koja je uključila 8 113 bolesnika s T1-4N0-1M0 rakom prostate, njih 1 370 liječeno je zračenjem. Oni su bili randomizirani na one liječene samo radioterapijom, te na one koji su nakon radioterapije dvije ili pet godina primali antiandrogen (bikalutamid u dozi od 150 mg/dan). Uz medijan praćenja od 7,2 godine, u bolesnika s lokoregionalno uznapredovalim rakom prostate koji su primali hormonsku terapiju zabilježeno je veće preživljenje bez znakova bolesti ($p < 0,001$) i ukupno preživljenje ($p = 0,03$). Dodavanje bikalutamida smanjilo je pojavnost biokamijskog recidiva 59% i ukupni mortalitet 35%. Međutim, ovakav povoljni učinak terapije bikalutamidom nije zabilježen u bolesnika koji su imali lokalno ograničenu bolest (11).



Slika 8-37. Ukupno preživljenje u bolesnika liječenih radioterapijom s 3 godine adjuvantne hormonske terapije ili bez nje (10)

Konkomitantna hormonska terapija

D'Amico i sur. objavili su studiju kojom su istraživali učinak dodavanja kratkotrajne hormonske terapije dva mjeseca prije, tijekom i dva mjeseca nakon radioterapije u bolesnika s PSA < 10 ng/mL, Gleasonovim zbrojem 7-10, te u stadiju T1-2b (srednje povoljna prognostička skupina). Dvije stotine i šest bolesnika bilo je randomizirano na samo zračenje konvencionalnom dozom ili na kombinaciju šestomjesečne hormonske terapije i zračenja. Primali su LH-RH agonist (goserelin ili leuprorelin) i antiandrogen (flutamid). Uz medijan praćenja od 4,52 godine, u bolesnika koji su primili hormonsku terapiju zabilježeno je veće preživljenje bez znakova bolesti ($p = 0,002$), manji mortalitet od raka prostate ($p = 0,02$), te veće ukupno preživljenje ($p = 0,04$). Apsolutna razlika u petogodišnjem ukupnom preživljenju iznosila je 10% (12).

Prikazanih osam randomiziranih studija pokazalo je nedvojbenu korist od dodavanja hormonske terapije radioterapiji konvencionalnim dozama. Neoadjuvantna hormonska terapija pokazala se učinkovitom u trima randomiziranim studijama uz napomenu da je u pojedinim istraživanjima zabilježeno smanjenje ukupnog mortaliteta i mortaliteta od raka prostate. Adjuvantna hormonska terapija pokazala se učinkovitom u četirima randomiziranim studijama, a smanjenje ukupne smrtnosti zabilježeno je u svima istraživanjima. Učinkovitom u smislu poboljšanja ukupnoga preživljenja pokazala se i kratkotrajna hormonska terapija prije, tijekom i nakon zračenja.

U istraživanja su uključivani bolesnici različitih prognostičkih skupina, no u većine njih bila je riječ o srednjem, visokom i vrlo visokom riziku od recidiva. Istraživanje s primjenom bikalutamida uključilo je bolesnika s lokalno ograničenom bolesti, no korist od dodavanja hormonske terapije nije pokazana. Stoga u bolesnika s malim rizikom od recidiva učinkovitost dodavanja hormonske terapije nije potvrđena, te je ne treba primjenjivati.

Iskustva primjene hormonske terapije uz povišenje doza zračenja zasad su vrlo ograničena. Postoje dvojbe je li povišenjem doze zračenja moguće izbjeći primjenu hormonske terapije.

Leibel i sur. navode iskustvo iz Memorial Sloan-Kettering Cancer Center u Sjedinjenim Američkim Državama. Dvije i pol godine nakon provedenog zračenja učinjena je biopsija prostate u 304 bolesnika koji su primili doze zračenja u raponu od 65 do 81 Gy. Dio je tih bolesnika primao i hormonsku terapiju. Među 137 bolesnika koji su primili 76 Gy tumorski pozitivan nalaz biopsije zabilježen je u 11% hormonski liječenih i u 35% bolesnika koji nisu primili hormonsku terapiju ($p < 0,001$). I među bolesnicima koji su primili 81 Gy ustanovljena je razlika u nalazu tumorski pozitivne biopsije, i to u 17% liječenih samo zračenjem i u 8% onih koji su primali i hormonsku terapiju (13). Ovaj nalaz upućuje na opravdanost primjene hormonske terapije i pri zračenju visokim dozama.

8.4.2.3. Kada primijeniti hormonsku terapiju?

Postoji samo jedna randomizirana studija u kojoj je istraživan optimalni termin za provedbu hormonske terapije. U studiji RTOG 94-13, Roach III. i suradnici istraživali su je li bolje aplicirati hormonsku terapiju, koja je kombinacija LH-RH agonista (goserelina ili leuprorelina) i antiandrogena (fluta-

mida), tijekom četiri mjeseca po završetku zračenja, ili je bolje aplicirati je dva mjeseca prije i tijekom zračenja. Osim toga, testirali su značenje zračenja cijele zdjelice. U istraživanje su bila uključena 1 323 bolesnika s T1-4N0M0 rakom prostate, uz rizik od mikroskopske metastaze u zdjelničnim limfnim čvorovima veći od 15%. Bolesnici su bili podijeljeni u četiri skupine. Uz medijan praćenja od pet godina, nije zabilježena razlika u preživljenju bez znakova bolesti između neoadjuvantne/konkomitantne hormonske terapije i adjuvantnog liječenja ($p = 0,56$). Međutim, analizirajući i ciljni volumen zračenja, zabilježeno je značajno bolje preživljenje bez znakova bolesti u bolesnika kojima je zračena cijela zdjelica do doze od 50,4 Gy i koji su primali hormonsku terapiju prije i tijekom radioterapije (14).

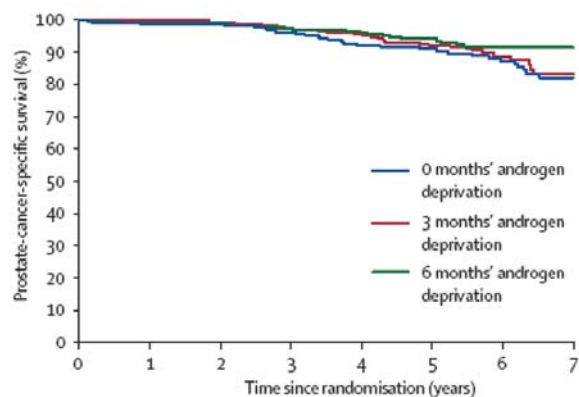
Studija je naglasila važnost provođenja hormonske terapije tijekom zračenja, što upućuje na sinergistički učinak ovih dvaju oblika liječenja. Danas postoji jedinstveno stajalište da hormonsku terapiju valja započeti prije početka zračenja i provoditi je tijekom radioterapije.

8.4.2.4. Koliko dugo provoditi hormonsku terapiju?

U četirima randomiziranim studijama uspoređivan je učinak različito duge hormonske terapije uz radikalnu radioterapiju.

U već prikazanoj studiji TROG oznake 96.01 istraživana je uloga tromjesečne i šestomjesečne neoadjuvantne/konkomitantne hormonske terapije u bolesnika liječenih zračenjem. Nije nađena značajna razlika između bolesnika koji su primali hormonsko liječenje kraćeg i dužeg trajanja. Međutim, u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali hormonsku terapiju šestomjesečna se terapija pokazala učinkovitijom u smislu značajno manje smrtnosti od raka prostate (sl. 8-38.), (8).

Kanadsko istraživanje oznake L-200 nije pokazalo razlike u učinkovitosti neoadjuvantne hormonske terapije u trajanju od 5 ili 10 mjeseci u 325 bolesnika s T2-3 rakom prostate (7).



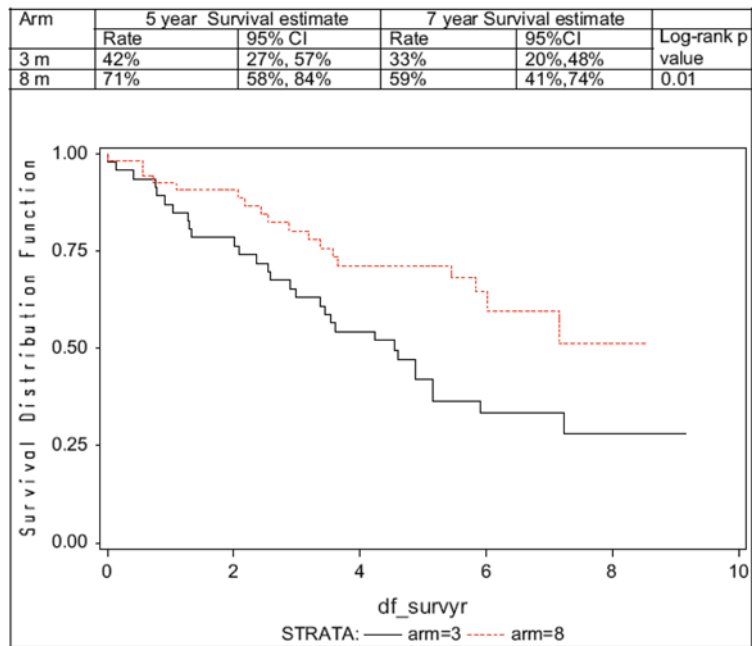
Numbers at risk

0 months' androgen deprivation	270	266	265	250	235	213	145	65
3 months' androgen deprivation	265	263	257	244	234	206	115	32
6 months' androgen deprivation	267	259	255	248	239	209	117	38

Slika 8-38. Za rak prostate specifično preživljenje u 802 bolesnika koji su bili samo zračeni (plavo) ili su uz zračenje primali tromjesečnu (crveno) ili šestomjesečnu (zeleno) hormonsku terapiju (8)

Crook i sur. objavili su studiju temeljenu na 378 bolesnika s T1c-4N0M0 rakom prostate koji su tri ili osam mjeseci primali kombinaciju goserelina i flutamida prije početka radioterapije konvencionalnim dozama. Uz medijan praćenja od 6,6 godina, nije zabilježena razlika u učinku kratkotrajne i dugotrajne neoadjuvantne hormonske terapije u smislu biokemijske kontrole bolesti, za bolest specifičnog i ukupnog preživljenja. Međutim, u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima (veliki rizik od recidiva) dugotrajna se hormonska terapija pokazala značajno učinkovitijom u preživljenju bez znakova bolesti (sl. 8-39.), (15).

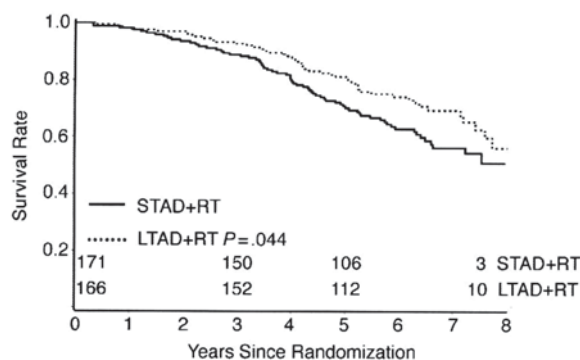
Slika 8-39. Preživljenje bez znakova bolesti u bolesnika s visokim rizikom od recidiva liječenih radioterapijom i tromjesečnom (crno) ili osmomjesečnom (crveno) neoadjuvantnom hormonskom terapijom(15)



Posebice je značajna studija RTOG 92-02 u koju su bila uključena 1 554 bolesnika s T2c-4N0-1M0 rakom prostate. Svi su oni liječeni neoadjuvantnom hormonskom terapijom, koja je kombinacija goserelina i flutamida, dva mjeseca prije i dva mjeseca tijekom zračenja. Bolesnici su, zatim, bili randomizirani na one koji su nastavili rabiti hormonsku terapiju goserelinom još 24 mjeseca i na one kojima je hormonska terapija ukinuta. Do godine 2003. medijan praćenja bio je 4,8 godina. Bolesnici na dugotrajnoj hormonskoj terapiji (ukupno 28 mjeseci), u odnosu na one na kratkotrajnoj hormonskoj terapiji (4 mjeseca), imali su značajno manje lokalnog recidiva ($p = 0,0001$), manju pojavnost udaljenih metastaza ($p = 0,0035$), bolje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti ($p < 0,0001$), te bolje preživljenje specifično za bolest ($p = 0,006$). Razlike u ukupnome preživljenju nije bilo ($p = 0,73$). Izuzetak su bolesnici s Gleasonovim zbrojem 8-10 u kojih je pokazano 10% bolje ukupno preživljenje ako su primali dugotrajnu hormonsku terapiju ($p = 0,044$), (sl. 8-40.) (16).

Nalazi prikazanih studija dijelom su nekonzistentni. Samo je dio istraživanja pokazao prednost dugotrajne hormonske terapije. Međutim, trajanje

dugotrajne hormonske terapije bilo je u raponu od 6 do 28 mjeseci, te se ova skupina ne može smatrati jedinstvenom. Unatoč tomu, u bolesnika s velikim rizikom od recidiva dugotrajna hormonska terapija dosljedno se pokazala boljom. Stoga se hormonska terapija u trajanju od barem 24 mjeseca danas smatra standardnim liječenjem u bolesnika s velikim rizikom od recidiva. Izuzetak za ovakvo stajalište mogu biti bolesnici starije dobne skupine. Godine 2007. učinjena je skupna analiza 311 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili slabo diferenciranim rakom prostate koji su bili uključeni u tri randomizirane studije u kojima su primali tromjesečnu ili šestomjesečnu hormonsku terapiju. Bolesnici su bili starije dobne skupine, uz medijan dobi od 70 godina. Trajanje hormonske terapije nije se pokazalo značajnim čimbenikom za preživljenje, za razliku od dobi i stupnja diferenciranosti tumora (17). U bolesnika sa srednje velikim rizikom za reidiv preporučuje se kratkotrajna hormonska terapija u trajanju od 6 mjeseci.



Slika 8-40. Ukupno preživljenje u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 8-10 liječenih radioterapijom i kratkotrajnom (STAD) ili dugotrajnom (LTAD) hormonskom terapijom (16)

Preporuke

Prikazane randomizirane studije jasno su pokazale da dodavanjem hormonske terapije zračenju konvencionalnim dozama značajno poboljšavamo liječenje. Združenom primjenom hormonske terapije i zračenja postignuti su značajno bolja kontrola bolesti, manji mortalitet od raka prostate i manji ukupni mortalitet od 35 do 50%. Štoviše, Neymark i sur. proveli su analizu troškova ovakvog liječenja i pokazali da je ono potpuno isplativo. Zabilježili su manje prosječne ukupne zdravstvene troškove unutar 8,58 godina u bolesnika koji su tri godine nakon zračenja primali goserelin u usporedbi s onima koji su lijek dobili kad bi došlo do recidiva (18).

Prije odluke o indiciranosti hormonske terapije nužno je bolesnike razvrstati u prognostičke skupine na osnovi preporuka Nacionalne onkološke mreže Sjedinjenih Američkih Država (NCCN) (19).

Primjena hormonske terapije u bolesnika s malim rizikom od recidiva (T1-2a i Gleasonov zbroj 2 – 6 i PSA < 10 ng/mL) nije opravdana.

U bolesnika s umjerenim rizikom od recidiva (T2b-c ili Gleasonov zbroj 7 ili PSA 10 - 20 ng/mL) postoji razina jedan dokaza da je hormonska terapija nužna. Preporučuje se hormonska terapija u trajanju od 4 do 6 mjeseci. Ako postoji samo jedan nepovoljni čimbenik, može se razmotriti nedavanje hormonske terapije.

U bolesnika s velikim rizikom od recidiva (T3a ili Gleasonov zbroj 8 – 10 ili PSA > 20 ng/mL) nužna je hormonska terapija. Indicirana je dugotrajna hormonska terapija u trajanju 2 – 3 godine. U bolesnika u stadiju T3a s Gleasonovim zbrojem 8 – 10 postoji razina jedan dokaza za nužnost dugotrajne hormonske terapije. U slučaju postojanja samo jednoga nepovoljnog čimbenika, može se razmotriti kratkotrajna hormonska terapija u trajanju od 4 do 6 mjeseci.

U bolesnika s vrlo velikim rizikom od recidiva (T3b-4) postoji razina jedan dokaza za primjenu dugotrajne hormonske terapije.

Liječenje valja započeti najmanje dva mjeseca prije početka zračenja. Prije i tijekom zračenja valja davati kombinaciju LH-RH agonista (goserelin ili leuprorelin) i antiandrogena (flutamid, bicalutamid, ciproteron-acetat), a nakon završetka zračenja nastaviti samo s LH-RH agonistom. U bolesnika s lokoregionalno uznapređovalom bolesti umjesto kombinacije LH-RH agonista i antiandrogena može se rabiti bicalutamid u dozi od 150 mg.

Literatura

1. Widmark A, Klepp O, Solberg A i sur. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3); an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 373:301-8.
2. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1085-91.
3. Spry NA, Meffan PM, Christie DRH, Morum PE. Orchidectomy prior to definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1045-53.
4. Granfors T, Modig H, Dambet J-E, Tomic R. Combined orchidectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159:2030-4.
5. Pilepich MV, Winter K, John MJ i sur. Phase III Radiation Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1243-52.
6. Roach M 3rd, Bae K, Speight J i sur. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008; 26:585-91.
7. Laverdiere J, Nabid A, de Bedoya LD i sur. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:1137-40.
8. Denham JW, Steigler A, Lamb DS i sur. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:841-50.
9. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA i sur. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1285-90.
10. Bolla M, Collette L, Blank L i sur. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360:103-8.
11. See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132 (suppl. 1):C7-S16.
12. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 292:821-7.
13. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ i sur. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol*. 2003; 30(5):596-615.
14. Roach III M, DeSilva M, Lawton C i sur. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant cesus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21:1904-11.
15. Crook J, Ludgate C, Malone S i sur. Final report of multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:327-33.
16. Hanks GE, Pajak TF, Porter A i sur. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced

carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02. J Clin Oncol 2003; 21:3972-8.

17. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, i sur. Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. Cancer 2007; 109:2004-10.
18. Neymark N, Adriaenssen I, Gorlia T, Bolla M, Brochon D. Cost-effectiveness of addition of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis. Eur J Cancer 2001; 37:1768-74.
19. www.nccn.org

8.5. Mora li se svaki rak prostate liječiti?

Mirko Šamija

Mišljenja su stručnjaka o liječenju novootkrivenog raka prostate oprječna i kontroverzna. Poznato je da većina bolesnika danas umire s rakom prostate, a ne od raka prostate, pa stoga pri odabiru strategije liječenja kliničar mora uzeti u obzir očekivano trajanje bolesnikova života, kvalitetu života, kao i terapijske mogućnosti obilježja same bolesti. Napredak u metodama probira (PSA test) i dijagnostičkim mogućnostima (*extended-template* biopsija) omogućio je otkrivanje raka prostate u ranome stadiju koji nosi manji rizik za bolesnika, ali koji nameće potrebu za novim terapijskim pristupima (1).

S kliničkoga stajališta rak prostate očituje se kao *simptomatski, okultni* i *latentni*. *Simptomatski* ili *klinički rak prostate* jest i najbolje proučen i s dijagnostičkog i s terapijskog stajališta. Simptomi se mogu očitovati radi lokalnog širenja tumora, ili radi udaljenih metastaza, najčešće u kostima.

- **Okultni rak prostate** otkriva se u bolesnika bez kliničkih simptoma, no koji imaju povišene vrijednosti PSA. U dijela bolesnika riječ je o indolentnom karcinomu, koji ne treba liječiti (PSA < 10 uz Gleasonov zbroj 2-6 i nalaz tumora samo u jednom cilindru).
- **Latentni rak prostate** otkriva se slučajno, obično pri TUR-u prostate zbog benigne hiperplazije prostate (T1a, T1b). Ovaj oblik raka prostate obično nije klinički značajan.

Primjena metoda probira omogućila je otkrivanje raka prostate niskog rizika, štoviše, u većine se bolesnika rak prostate otkrije u stadiju T1c. U prilog tomu govori i istraživanje D'Amica i sur. (2), koji su zabilježili povećanje broja bolesnika s rakom prostate niskog rizika (definiran s PSA < 10 ng/mL; Gleasonovim zbrojem < 7, bez uzorka 4 ili 5 u biopatu; kliničkog stadija T1 ili T2a) s 31 na 47% u proteklih deset godina, dok se, s druge strane, broj bolesnika s rakom prostate visokog rizika (definiran s PSA > 20 ng/mL; Gleasonovim zbrojem 8-10; stadijem T3 ili T4) smanjio s 41 na 15% (3). Čak i u bolesnika s rakom prostate niskog rizika mali je broj onih kojima je dijagnoza postavljena na temelju TUR-a prostate zbog benigne hiperplazije. Učestalost postavljanja dijagnoze tumora u stadiju T1a i T1b smanjila se s 1,6 na 0,5% (4), zbog učinkovitijeg liječenja infekcija urinarnoga trakta (5) i intenzivnog probira u bolesnika s ovom patologijom (6). Istraživanja su pokazala i smanjenu učestalost lokalno uznapredovalog raka prostate (T3-4) s 19,2 na 4,4%, kao i metastatske bolesti s 14,1 na 3% u razoblju od 10 godina (7).

Dvije su skandinavske studije pokušale odgovoriti na pitanja vezana uz prirodni tijek raka prostate i utjecaj lokalne terapije na preživljenje. Prema rezultatima studije Johanssona i sur. (8), rak prostate u velikog broja oboljelih ima indolentan tijek tijekom 10 do 15 godina, a nakon toga se razdoblja smrtnost od raka prostate utrostručila. U tom su se istraživanju stope preživljenja smanjile sa 79% nakon 15 godina na 54% nakon 20 godina. Prema drugoj skandinavskoj studiji iz 2005. godine (9), koja je uspoređivala praćenje bolesnika i radikalnu prostatektomiju, tek nakon 5 godina zabilježeno je razilaženje između ovih dviju skupina ispitanika. Ova studija je prvi put pokazala kako radikalna prostatektomija poboljšava preživljenje. Nakon 10 godina zabilježena je 5%-tna dobit u preživljenju i 50%-tno smanjenje smrtnosti od raka prostate nakon prostatektomije. Međutim, u studiju su bili uključeni ispitanici s rakom prostate srednjeg i visokog rizika, a samo 5% ispitanika odabrano je na temelju PSA testa (srednja vrijednost PSA bila je 12,8). Iako se obje studije zalažu za rano aktivno liječenje raka prostate, naglašavaju koliko je važna dobra selekcija bolesnika za agresivnije oblike liječenja, jer u bolesnika s rakom prostate niskog rizika i/ili bolesnika u kojih se ne očekuje dug životni vijek aktivna terapija ne mora imati učinka. Autori druge studije nakon triju dodatnih godina praćenja bolesnika pokazali su kako nakon razdoblja od 10 godina nema značajno veće koristi od radikalne prostatektomije, tj. kako je kumulativna incidencija smrti od raka prostate stabilna i nakon tog razdoblja, kao i rizik od metastatske bolesti.

U novije vrijeme osnovni je problem postala tzv. preddijagnosticiranost (engl. *overdiagnosis*) raka prostate. Procjene o preddijagnosticiranosti, prema podacima raznih autora, variraju od 15 do 84% (11-13), ovisno o samoj definiciji termina, metodi probira bolesnika, prosječnom razoblju između detekcije i kliničke prezentacije bolesti, te o incidenciji raka prostate u pojedinoj sredini. Neovisno o pravom postotku, sigurno je da u velikoga broja muškaraca kojima je postavljena dijagnoza raka prostate to ne će imati utjecaj na kvalitetu njihova života. Problem preddijagnosticiranosti leži u činjenici da nakon postavljanja dijagnoze neizbježno slijedi liječenje, bilo da je riječ o zračenju, kirurškom i/ili hormonskom liječenju.

8.5.1. **Aktivno praćenje (*watchful waiting*) – liječenje izbora bolesnika s rakom prostate koji nije klinički značajan**

Sve se veća pažnja pridaje alternativnim i manje agresivnim metodama liječenja raka prostate niskog rizika, osobito aktivnomu praćenju odabranih bolesnika. Ovakav se pristup temelji na intenzivnom praćenju bolesnika te odgođenom, ali uspjelom, liječenju onih bolesnika u kojih su prisutni znakovi progresije bolesti. Ova je strategija uspješno ispitana u nekoliko pilot-istaživanja koja su obuhvatila velike serije ispitanika uz protokole koji su uključivali PSA test, transrektalni ultrazvuk i/ili učestale biopsije prostate (14-16).

U posljednjih nekoliko desetljeća uvođenje probira (*screeninga*) u pojedinim zemljama na temelju biopsije prostate u muškaraca u kojih je razina PSA viša od empirijske vrijednosti, ili na temelju abnormalnog nalaza pri digitorek-

talnom pregledu, dovelo je do značajnog povećanja broja bolesnika s rakom prostate u kojih on ne utječe na preživljenje.

Prema Klotzu (17), aktivno praćenje bolesnika s rakom prostate niskog rizika podrazumijeva identificiranje bolesnika, na temelju kliničkih i patoloških značajki bolesti, u kojih postoji mala vjerojatnost progresije bolesti tijekom života. Preduvjet koji je potrebno ispuniti za ovaj pristup bolesniku s rakom prostate niskog rizika jest postavljanje razumnih kriterija za intervenciju, koji će omogućiti otkrivanje agresivnijeg oblika bolesti u ranome stadiju te primjenu optimalnog oblika liječenja.

Agresivnost raka prostate može se do određenoga stupnja predvidjeti upotrebom Gleasonova zbroja, PSA i određivanjem stadija tumora. Većina bolesnika s rakom prostate niskog rizika (Gleasonov zbroj < 6, PSA < 10 ng/mL i klinički stadij T1c-T2a) ima dobru prognozu (2), a upravo zahvaljujući širokoj primjeni PSA testa kao metode probira čak 50 do 60% bolesnika pripada ovoj skupini. Ipak, u određenog broja bolest progredira u uznapredovali i neizlječivi stadij.

Prema rezultatima istraživanja na velikom uzorku ispitanika provedenom u Connneticutu (18), koje je aktivno pratilo bolesnike s lokaliziranim rakom prostate liječene konzervativno tijekom 20 godina, smrtnost zbog neliječenog raka prostate visokog rizika (Gleasonov zbroj 6, u ispitanika nije proveden probir) iznosi 10% na 20 godina. Spomenuto je istraživanje potvrdilo Gleasonov zbroj kao metodu koja ima značajnu prediktivnu vrijednost.

Istraživanje je počelo kada PSA nije služio kao metoda probira i smrtnost od neliječenog raka prostate s Gleasonovim zbrojem 6 tada je iznosila 23% u 20 godina, a s Gleasonovim zbrojem 7 čak 65%. Autori su nedavno proveli reanalizu originalnih uzoraka na temelju današnje revidirane Gleason ljestvice (19), te su pokazali značajan pomak u interpretaciji stadija bolesti u proteklih 20 godina. Mnogi bolesnici s Gleasonovim zbrojem 6 prije 20 godina danas bi imali Gleasonov zbroj 7, te stoga rezultate ovog istraživanja možemo interpretirati kao ispitivanje smrtnosti od raka prostate visokog rizika. Upravo bi zbog toga rezultati ove studije bili najgori "scenarij" očekivanog mortaliteta za bolesnike s neliječenim rakom prostate i Gleasonovim zbrojem 6. Ujedno mortalitet neliječenog raka prostate s Gleasonovim zbrojem 6 koji nije otkriven probirom iznosio bi samo 10% u 20 godina!

U najvećega broja bolesnika rak prostate počinje u drugom ili trećem desetljeću života, te postoji dugo razdoblje supkliničkog stadija bolesti, u kojem bolest progredira od mikroskopskoga stadija do manifestne bolesti. To razoblje u prosjeku traje 30 godina, a slijedi ga razoblje od 15 godina kliničke progresije bolesti, kada je bolest u velikoga broja bolesnika izlječiva.

Postoji čitavi niz istraživanja koja su ispitivala *watchful waiting* kao terapijski postupak u bolesnika s rakom prostate niskog rizika koji nisu liječeni do progresije u metastatsku ili lokalno uznapredovalu bolest, a tada je primijenjena androgena ablacija (20, 21). Ni u jednom istraživanju nije zabilježena progresija bolesti u velikog broja ispitanika, no teško ih je primijeniti na sadašnjost jer su iz razoblja kada PSA nije služio kao rutinska metoda probira te su u istraživanju ispitivani bolesnici s uznapredovalom bolesti. Ujedno nije im ponuđena mogućnost ranijeg i raznovrsnijeg liječenja, osim androgene ablacije.

Danas bolesnici koji se liječe konzervativno redovito kontroliraju vrijednosti PSA. U istraživanju The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) pro-

vođena je i rutinska biopsija prostate, neovisno o razini PSA, te je u 24% ispitanika u placebo skupini dijagnosticiran rak prostate. Ovo je istraživanje pokazalo kako rutinska biopsija prostate, neovisno o razini PSA, može pomoći u otkrivanju latentnih mikrožarišta raka prostate u mnogih muškaraca.

Upravo zbog gore navedenih činjenica redovita kontrola PSA i ponavljane biopsije omogućuju da se većina bolesnika s rakom prostate može pratiti, a učinkovita i odgođena terapija potrebna je samo u onih bolesnika u kojih se, na temelju brzog porasta PSA ili povećanja Gleasonova zbroja, može zaključiti da je riječ o progresivnom raku prostate.

Nekoliko prospektivnih istraživanja o primjenjivosti metode aktivnog praćenja pokazalo je da je radikalno liječenje bolesnika s rakom prostate niskog rizika učinkovito kada on progredira u uznapredovali stadij. Aktivnim se praćenjem može verifikirati brzi porast PSA ili porast Gleasonova zbroja kod ponavljanih biopsija te brzo terapijsko djelovanje u bolesnika u kojih je to indicirano.

Upravo su ovu metodu prvi put ispitivali Choo i Klotz u prospektivnim istraživanjima (15, 22, 23) uz mogućnost odgođenoga terapijskog djelovanja u onih bolesnika u kojih se zabilježi porast PSA ili progresija stadija bolesti na ponovljenoj biopsiji. U istraživanje su bili uključeni ispitanici s rakom prostate niskog rizika (T1c ili T2a, Gleasonov zbroj < 6, PSA < 10 ng/mL), uz napomenu da su uvjeti za bolesnike starije od 70 godina modificirani. Od metode aktivnog praćenja odustalo je 34% ispitanika, od toga 15% zbog biokemijske progresije, kliničke progresije u 3% slučajeva, histološke progresije u 4% bolesnika, a 12% bolesnika odustalo je zbog osobnih razloga. Tijekom razdoblja od prosječno 7 godina ukupno je preživljenje iznosilo 85%, a preživljenje specifično za bolest 99%. Samo 3 ispitanika od 331 umrlo je od raka prostate, a autori smatraju da je razlog tomu postojanje okultnih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze, te da rano agresivno liječenje ne bi imalo značajnijeg učinka u ovih bolesnika.

Isti su autori predložili algoritam uključivanja i praćenja bolesnika kod primjene metode aktivnoga praćenja. Uključuju se svi bolesnici kojima je PSA < 10, Gleasonov zbroj < 6 te, ovisno o dobi i komorbiditetima, < 3 cilindara ili prisutnost < 50% pozitivnog cilindra. Svaka 3 mjeseca tijekom razdoblja od 2 godine bolesniku se kontrolira PSA (ako je PSA stabilan) uz digitorektalni pregled. Nakon godinu dana učini se 10-12 cilindrična biopsija, a potom svaka 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine ili do 80. godine života. Transrektalni se ultrazvuk radi prema procjeni kliničara. Terapijska je intervencija potrebna ukoliko se PSA udvostruči u razdoblju od 3 godine (u većini slučajeva na temelju najmanje 8 mjerenja), što se događa u 20% bolesnika ili ukoliko se Gleasonov zbroj poveća na 7 (4 + 3) ili više, a što se opaža u 5% bolesnika.

Klotz (17) je upotrijebio podatke iz nekoliko istraživanja koja su se bavila pitanjem primjenjivosti metode praćenja kako bi procijenio broj bolesnika s rakom prostate niskog rizika u kojih bi bilo potrebno aktivno liječenje u trenutku postavljanja dijagnoze. Došao je do zaključka kako bi bilo potrebno učiniti oko 80 radikalnih prostatektomija u bolesnika u kojih to ne bi bilo potrebno da bi se otkrio jedan bolesnik u kojeg aktivno praćenje nije dobra terapijska opcija, nego liječenje kako bi prešao u skupinu bolesnika s dobrom prognozom.

8.5.2. Psihološki učinak aktivnoga praćenja kao terapijskog postupka

Važno je naglasiti da ni jedan oblik liječenja nije dovoljno minimalan uzevši u obzir nuspojave i troškove liječenja. Ovo se osobito odnosi na sve radikalne oblike liječenja, jer kao posljedicu imaju bolesnikovu erektilnu disfunkciju, ali i druge nuspojave (25).

Psihološko stanje bolesnika s neliječenim rakom prostate može činiti problem u radu s tim bolesnicima. Ipak, nekoliko je istraživanja pokazalo kako bolesnici s neliječenim rakom prostate koji su educirani o indoletnom tijeku bolesti nemaju značajnije psihološke tegobe. Pri liječenju lokaliziranog raka prostate treba uzeti u obzir očekivano trajanje života bolesnika, kvalitetu života, terapijske mogućnosti i značajke same bolesti. S jedne strane, liječnici moraju biti oprezni pri liječenju bolesnika s rakom prostate niskog rizika, osobito starije životne dobi i lošega općeg zdravlja, dok, s druge strane, mlađim bolesnicima s bolešću visokog rizika treba pristupiti agresivnijom, često multimodalnom, terapijom kako bi se omogućili dugoročna kontrola bolesti i preživljenje (26).

Literatura

1. Bauer JJ, Zeng J, Zhang W, et al. Lateral biopsies added to the traditional sextant prostate biopsy pattern increases the detection rate of prostate cancer. *Prostate cancer Prostatic Dis* 2000; 3:43-46.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
3. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CapSURE). *J Urol* 2003; 170:S21-S27.
4. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer. Trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004; 22:2141-2149.
5. Borth CS, Beiko DT, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. *Urol* 2001; 57:1082-1086.
6. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, et al. High rates of prostate-specific antigen testing in men with evidence of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med* 1998; 104:517-525.
7. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, et al. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: Impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002; 60:756-759.
8. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291:2713-2719.
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:1977-1984.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1144-1154.
11. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U. S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:981-989.
12. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:868-878.

13. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, et al. Screening for prostate cancer: Estimating the magnitude of overdiagnosis. *CMAJ* 1998; 159:1368-1372.
14. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, et al. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: The incidence and time course of subsequent therapy. *J urol* 2001; 166:1702-1706.
15. Carter CA, Donahue T, Sun L, et al. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21:4001-4008.
16. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167:1664-1669.
17. Klotz L. What is the best approach for screen-detected low volume cancers? – The case for observation. *Urol Oncol* 2008; 26:495-499.
18. Albertsten P, Hanley JA, Fine J, et al. Twenty-year outcome following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293:2095-2101.
19. Albertsten PC, Hanley JA, Barrows GH, et al. prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *Natl Cancer Inst* 2005; 97:1248-1253.
20. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival and mortality in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000; 56:442-447.
21. Aus G, Hugosson I, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154:460-465.
22. Choo R, DeBoer G, Klotz L, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* 2001; 50:615-620.
23. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer. For whom? *J clin Oncol* 2005; 23(32):8165-8170.
24. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008; 180(1):150-154.
25. Šamija M. Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor? *Medix* 2005; 60/61; 58-60.
26. Solarić M, Šamija M. Poslijeoperacijska radioterapija. U: Šamija M i sur. *Rak prostate*. Medicinska naklada, Zagreb, 187, 2002.

Liječenje metastatskog raka prostate

9.1. Hormonska terapija

Još od izvještaja Hugginsa i Hodgesa iz godine 1941., hormonska je terapija osnovni način liječenja inoperabilnog karcinoma prostate. Tada je dokazana androgena ovisnost ovog tumora, jer je nakon obostrane orhidektomije ili davanja estrogena došlo do smanjenja tumorske mase i do sniženja serumske kisele i alkalne fosfataze.

Od tada traju napori za poboljšanje hormonske terapije i razjašnjenje biologije tumora prostate.

Testosteron, sintetiziran u testisima, osnovni je androgen u krvotoku muškaraca. Preostali androgeni koji cirkuliraju tijelom iznose oko 5–10%, sintetiziraju se u kori nadbubrežnih žlijezda, uključuju dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenediol i androstenedion, a u perifernim tkivima mogu se konvertirati u testosteron. Testosteron se pak u prostatičnome tkivu s pomoću enzima 5α -reduktaze pretvara u dihidrotestosteron (DHT).

Sinteza androgena regulirana je osi hipotalamus-hipofiza-testis. Lučenje LHRH iz hipotalamusa stimulira lučenje LH iz adenohipofize pod čijim utjecajem Leydigove stanice testisa luče testosteron. Testosteron pak negativnom povratnom spregom kontrolira stvaranje LHRH u hipotalamusu i smanjuje osjetljivost adenohipofize na LHRH. Najveći dio cirkulirajućeg testosterona vezan je za proteinske nosače SHBG ili albumin tako da samo oko 1–2% testosterona cirkulira u slobodnom obliku. Testosteron difuzijom ulazi u stanice prostate, stanice karcinoma prostate, kao i u stanice metastaza karcinoma prostate. Unutar stanice najvećim se dijelom pretvara u DHT s pomoću enzima 5α -reduktaze. I testosteron i DHT ligandi su za androgeni receptor (AR). DHT ima veći afinitet za AR od testosterona tako da je njegova biološka aktivnost 10 puta veća od biološke aktivnosti testosterona. Prije vezivanja za androgene AR se nalazi u citoplazmi, a nakon vezivanja prolazi konformacijske promjene koje mu omogućuju ulazak u jezgru i aktiviranje ciljnih gena.

9.1.1. Primarna hormonska terapija u uznapređevaloj bolesti

Standardnom primarnom hormonskom terapijom (obostrana orhidektomija ili LH-RH agonisti) postiže se zadovoljavajući klinički odgovor u 70–80% liječenih. U 40% oboljelih primarnom se hormonskom terapijom postiže objektivni odgovor (potpuna ili djelomična klinička remisija), a kod preostalih 40% stabilizacija bolesti. Duljina se remisije ne može unaprijed predvidjeti, traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, prosječno 18 mjeseci. Prema objavljenim rezultatima, 10–16% ovako liječenih bolesnika živi dulje od 10 godina, ali i 10% kraće od 6 mjeseci.

9.1.1.1. Obostrana orhidektomija

Kirurškim odstranjenjem testisa naglo pada serumska razina tog hormona, to više što je poluvijek slobodnog testosterona samo 10 do 20 minuta.

Kako se ovaj zahvat može izvesti i u lokalnoj anesteziji, taj terapijski pristup praktički nema medicinskih kontraindikacija. Ipak, dio bolesnika zbog psiholoških razloga ne pristaje na taj kirurški zahvat.

Najčešće nepoželjne popratne pojave jesu smanjeni libido, impotencija, naleti vrućine i debljanje. Neugodni naleti vrućine nastaju kao rezultat termoregulacijskog poremećaja uzrokovanog naglim padom razine testosterona. Ako ih bolesnik teško podnosi, mogu se suzbiti malim dozama estrogena, klonidinom ili ciproteron acetatom (obično je dovoljno 50 mg ciproteron acetata na dan ili čak svaki drugi dan). Ireverzibilnost je značajan nedostatak ove terapije.

Od dolaska LH-RH agonista sve se rjeđe indicira obostrana orhidektomija.

U bolesnika s kompresijom leđne moždine ili obostranom hidronefrozom ovaj se kirurški zahvat zbog brzine lječidbenog učinka i danas preporučuje kao najbolji terapijski izbor.

9.1.1.2. LH-RH agonisti

Značajan doprinos hormonskom liječenju bolesnika s karcinomom prostate jest pronalazak sintetskih spojeva čija je biokemijska struktura slična hormonima što oslobađaju luteinizirajući hormon hipofize (LH-RH). Ti LH-RH agonisti prvih tjedan dana davanja stimuliraju lučenje gonadotropina (LH i FSH), a time i testosterona, a nakon toga dolazi do paradoksalnog efekta, tj. do gotovo potpunog prestanka lučenja LH, a s njim i testosterona. Time je postignuta za gonadotropine selektivna medikamentna hipofizektomija s posljedičnim izostankom stvaranja testosterona u testisima.

Velika je prednost ovog lijeka odsutnost kardiovaskularnih komplikacija karakterističnih za estrogene, te zaobilazanje, često psihološki nepremostive, kirurške kastracije. Terapijski je učinak jednak orhidektomiji ili estrogenima.

Početno povišenje razine testosterona u serumu može dovesti do pojačane boli u kostima, pogoršanja uroopstrukcije ili pojave spinalne lezije. Relativnom se kontraindikacijom smatra prijeteća spinalna lezija i obostrana ureteralna opstrukcija. Ovi se događaji mogu spriječiti davanjem ciproteron acetata

(200 mg na dan) ili flutamida (750 mg na dan) ili bikalutamida tjedan dana prije i sljedeća četiri tjedna uz terapiju LH-RH agonistima.

Na neugodne natele vrućine može se djelovati na isti način kao i nakon orhidektomije. Prvi se klinički rezultati objavljuju 1982. godine.

Najpoznatiji LH-RH agonisti jesu goserelin, triptorelin, leuprolid i buserelin.

9.1.1.3. Antiandrogeni

Onemogućuju aktivnost androgena na razini njihova ciljnog tkiva kompetitivnim inhibiranjem vezivanja androgena na citoplazmatski receptor i/ili inhibiranjem translokacije aktiviranog kompleksa androgen-receptor u jezgru stanice prostate, te na taj način snizuju koncentraciju dihidrotestosterona (aktivne androgene molekule) u jezgri. Djeluju i na hipotalamus gdje testosteron fiziološki putem negativne povratne sprege djeluje na oslobađanje LH-RH. Pod utjecajem antiandrogena dolazi do inaktiviranja ove povratne sprege s posljedičnim povišenjem vrijednosti LH, FSH i testosterona. Zbog toga monoterapija antiandrogenom najčešće ne dovodi do gubitka potencije. Znatnu prednost ovog načina hormonskog liječenja čini i izostanak kardiovaskularnih komplikacija.

Iako objavljeni rezultati govore o dobrom odgovoru na monoterapiju antiandrogenom, trajanje je odgovora, prema dosadašnjim spoznajama kraće nego pri standardnoj hormonskoj terapiji, te ga se ne preporučuje davati kao monoterapiju.

Danas se antiandrogeni najčešće primjenjuju kao dodatak LH-RH agonistima ili orhidektomiji da bi se blokiranjem djelovanja adrenalnih androgena postigla potpuna androgena blokada. Indiciran je također kao druga linija hormonske terapije u bolesnika koji su postali rezistentni na primarnu konvencionalnu hormonsku terapiju. Pokazao je svoju djelotvornost i u sprječavanju pogoršanja bolesti koja može nastati na početku liječenja LH-RH agonistima kao posljedica povišenja vrijednosti testosterona.

Nesteroidni antiandrogeni

Flutamid je bio prvi dostupni čisti antiandrogen. Zbog relativno kratkog poluživota (5,2 sata) potrebno ga je ordinirati triput na dan. Uobičajena ukupna dnevna doza iznosi 750 mg. Najčešće su popratne pojave ginekomastija i probavne smetnje (mučnina, gubitak teška, proljev), a rijetko hepatotoksičnost.

Nilutamid je također nesteroidni antiandrogen, strukturno vrlo sličan flutamidu. Za razliku od flutamida ima znatno dulji poluvijek u plazmi (oko 2 dana), te različitu toksičnost. Najčešće su nepoželjne popratne pojave problemi s adaptacijom vida u mraku, reverzibilni intersticijski pneumonitis i netoleriranje alkohola.

Bikalutamid je relativno noviji nesteroidni antiandrogen koji na animalnim modelima postiže visoki stupanj selektivnosti za periferna ciljna tkiva (prostata, metastaze karcinoma prostate), a izostanak djelovanja na hipotalamus i hipofizu, te na taj način ne dovodi do porasta razine LH i testosterona. Ova važna prednost u odnosu na flutamid i nilutamid, nažalost, nije prisutna

i u ljudi, a vjeruje se da do ove ključne razlike dolazi zbog različite propusnosti krvno-moždane barijere. Uobičajena je peroralna doza 50 mg na dan uz orhidektomiju ili LH-RH agoniste kao dio maksimalne androgene bolokade. Bikalutamid u monokemoterapiji treba davati u dozi od 150 mg na dan jer se s 50 mg postiže kraći medijan preživljenja u usporedbi s kirurškom ili medikamentnom kastracijom. Sa 150 mg na dan nije utvrđena razlika u preživljenju između bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom (M0) liječenih samo bikalutamidom i onih liječenih kirurškom ili medikamentnom kastracijom, ali je ustanovljeno kraće preživljenje u bolesnika s metastatskom bolešću (M1) u odnosu na one liječene kirurškom ili medikamentoznom kastracijom.

Među najčešće nepoželjne popratne pojave ubrajaju se ginekomastija (52%), osjetljivost prsa na dodir (60%) i naleti vrućine u licu (19%). Prednost je u odnosu na flutamid u jednokratnoj dnevnoj dozi i znatno rjeđim probavnim smetnjama.

Steroidni antiandrogeni

Ciproteron acetat je sintetski preparat. Mijenja hormonski status na dvjema razinama (centralno i periferno). Zahvaljujući progesteronskoj aktivnosti dovodi do parcijalne supresije hipofiznih gonadotropina (LH), a time i do znatnog smanjenja lučenja testosterona, a, s druge strane, kao antiandrogen na perifernom ciljnom tkivu inhibira vezivanje androgena (testikularnih i adrenalnih).

Prvi klinički rezultati liječenja ciproteron acetatom objavljeni su još 1966. godine. Scott i Schirmer tada izvješćuju o znatnoj regresiji primarnog tumora prostate u 7 od 10 liječenih bolesnika. Unatoč tomu što je toliko dugo dostupno u liječenju malignoma prostate, nisu dovoljno ispitane sve njegove mogućnosti. Prevladava mišljenje da može prikladno zamijeniti terapiju estrogenima uz manje nepoželjnih popratnih pojava, a rabi se i kao antiandrogen pri potpunoj androgenoj blokadi.

Prema ispitivanju Urološke grupe pri EORTC-u, učestalost ozbiljnijih kardiovaskularnih komplikacija iznosi 10% u liječenih ciproteron acetatom, 34% u liječenih DES-om, 15% u liječenih estramustin fosfatom i 18% u liječenih medroksiprogesteron acetatom. Ciproteron acetat znatno rjeđe od estrogena dovodi do ginekomastije (6-13%: 40-77%). Osim impotencije u različitom postotku, terapiju ciproteron acetatom mogu pratiti depresija, proljev, mučnina, poremećaj jetrenih funkcionalnih testova, oslabljen metabolizam ugljikohidrata.

U EORTC kliničkoj studiji faze III (protokol 30761) monokemoterapija ciproteron acetatom (250 mg p. o.), DES-om (3 mg p. o.) ili medroksiprogesteron acetatom (500 mg im., tri puta tjedno), u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate, ne pokazuje značajnu razliku između ciproteron acetata i DES-a u pogledu preživljenja i vremena proteklog do progresije bolesti, kao ni u pogledu ukupnog odgovora na terapiju. Medroksiprogesteronom, međutim, postižu se značajno slabiji rezultati.

Pojedini autori navode da supresija stvaranja androgena ciproteron acetatom traje samo 6-9 mjeseci, te zbog toga preporučuju kombiniranje ovog lijeka s niskim dozama DES-a.

9.1.1.4. Potpuna androgena blokada

Osnovna je ideja ovoga pristupa da su sve stanice karcinoma prostate u početku osjetljive na depleciju androgena, iako u različitom stupnju. Nakon hormonske monoterapije (obostrana orhidektomija ili LH-RH agonisti ili estrogeni) dolazi do eliminacije androgena čije je podrijetlo u testisima s posljedičnim uništenjem ili suprimiranjem karcinomskih stanica s visokim ili srednjim stupnjem androgene ovisnosti. Međutim, u prostati se događa pretvorba androgena nadbubrežnih žlijezda u dovoljnu količinu dihidrotosterona da bi došlo do stimulacije tumorskih stanica s niskim stupnjem androgene ovisnosti. Upravo bi se te stanice, prema toj hipotezi, nakon različita razdoblja, mutacijom pretvorile u o androgen neovisne stanice. Zbog toga se smatra da za optimalan uspjeh liječenja treba od samog početka spriječiti djelovanje svih androgena (iz testisa i nadbubrežnih žlijezda). Da bi se to postiglo, najčešće se kombiniraju obostrana orhidektomija i antiandrogen (flutamid ili nilutamid ili bikalutamid, rjeđe ciproteron acetat) ili LH-RH agonisti i antiandrogen. Iako se i kombiniranjem estrogena i antiandrogena može postići isti učinak, ta se kombinacija zbog toksičnosti estrogena više ne primjenjuje.

Idejni protivnici gore spomenute hipoteze imaju svoje polazište u analizi štakorskog modela adenokarcinoma prostate (Dunning R - 3327). Opisuju tri različite vrste tumorskih stanica u pogledu odgovora na hormonsku terapiju: o androgenu ovisne stanice – koje umiru bez kontinuirane androgene stimulacije; na androgen senzitivne stanice – koje nisu u cijelosti ovisne o androgenoj stimulaciji, nego u odsutnosti androgena dolazi do smanjenja brzine njihova rasta; o androgenu neovisne stanice – koje ni na koji način ne ovise o androgenima. Prema ovome modelu odgovor na ablaciju androgena ovisi o omjeru ovih triju skupina tumorskih stanica u individualnom tumoru. Progresija bolesti odraz je pak konačne predominacije, od početka prisutnih, o androgenu neovisnih stanica bez obzira na to koliko je bila potpuna androgena blokada.

Labrie sa suradnicima izvješćuje o značajno duljem preživljenju, kao i o vremenu proteklom do progresije bolesti, u bolesnika s D-2 stadijem karcinoma prostate liječenih kombinacijom LH-RH agonista i flutamida u odnosu na bolesnike iz povijesne kontrole liječene obostranom orhidektomijom ili estrogenima. Izvještaj je pretrpio značajne kritike zbog primjene povijesne kontrole i izostavljanja randomiziranog, dvostruko slijepog pokusa.

U SAD-u je 1985. započeto multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano istraživanje koje je, u prethodno neliječenih bolesnika s D-2 stadijem karcinoma prostate, uspoređivala uspjeh liječenja leuprolid + placebo prema leuprolid + flutamid. Ukupno su liječena 603 bolesnika. Uočena je statistički značajna razlika u korist kombinirane terapije (leuprolid + flutamid) i u pogledu vremena proteklog do progresije bolesti (16,5 mj.: 13,9 mj.) i u ukupnom preživljenju (35,6 mj.: 28,3 mj.). Najveću korist od potpune androgene blokade autori nalaze u podskupini s minimalno proširenom bolešću i dobrim općim stanjem, a nikakvu prednost u podskupini sa znatno proširenom bolešću i lošim općim stanjem.

Drugo veliko istraživanje, koje provodi EORTC (EORTC 30583), uspoređuje djelovanje obostrane orhidektomije u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate s efektom goserelina + flutamida. Kod ukupno 297 randomiziranih bolesnika ustanovljena je statistički značajna razlika u pogledu vre-

mena proteklog do progresije bolesti, kao i u preživljenju (34,4 mj.: 27,1 mj) u korist terapije goserelin + flutamid.

U Kanadi provedeno multicentrično, dvostruko slijepo istraživanje, uspoređivalo je učinak obostrane orhidektomije s istom terapijom + nilutamid. Analizirajući 194 tako randomizirana bolesnika nisu našli statistički značajne razlike ni u pogledu vremena proteklog do progresije bolesti, ni u pogledu ukupnog preživljenja.

Veliko randomizirano dansko istraživanje (DAPROCA) u 256 bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate, liječenih obostranom orhidektomijom ili goserelinom + flutamidom, ne ustanovljuje značajnu razliku ni u pogledu vremena proteklog do progresije bolesti, ni u pogledu preživljenja.

Slijedio je niz istraživanja čiji su rezultati ili potvrđivali ili pobijali prednost potpune androgene blokade u odnosu na monoterapiju kirurškom ili medikamentnom kastracijom. S nakanom da rasvijetle ovu važnu dvojbu pojavljuju se metaanalize objavljenih (\pm neobjavljenih) randomiziranih studija. Prva takva analiza 22 randomizirane studije s 5 710 bolesnika objavljuje se 1995. i ne nalazi prednost potpune androgene blokade. Analizirajući samo one studije u kojima se za potpunu androgenu blokadu rabio flutamid (9 studija s 4 128 bolesnika) Bennett i suradnici nalaze 10% bolje preživljenje bolesnika liječenih potpunom androgenom blokadom. U najnovijoj i ujedno najobuhvatnijoj metaanalizi (27 randomiziranih studija s 8 275 bolesnika) nalazi se statistički značajna razlika u petogodišnjem preživljenju od 2% u korist potpune androgene blokade. Ako se uzmu u obzir samo rezultati dobiveni uporabom flutamida ili nilutamida, ta prednost iznosi 3%. Naime, uočeno je da postizanje potpune androgene blokade dodatkom ciproteron acetata medikamentnoj ili kirurškoj kastraciji dovodi do statistički značajno slabijega petogodišnjeg preživljenja (2,8%).

9.1.1.5. Intermitentna androgena supresija

To je privlačan, ali još uvijek ne općeprihvaćen pristup. Provodi se tako da se reverzibilna androgena supresija nastavlja sve dok PSA ne dostigne najnižu točku. Terapija se tada prekida i ponovno uvodi nakon porasta PSA. Nedvojbeno je da ovakav pristup pruža bolju kvalitetu života, reducira toksičnost i cijenu liječenja. Spekulira se i o produljenju hormonski osjetljive faze tumora, ali ostaje za sada nejasno da li se ovakvim načinom liječenja ipak skraćuje standardnom terapijom postignuto trajanje života. Početni izvještaji kliničkih ispitivanja III. faze u 201 bolesnika s biokemijskom progresijom nakon medijana praćenja od 31 mjeseca nisu pokazali razlike u vremenu proteklom do progresije bolesti između kontrolne skupine s kontinuiranom potpunom androgenom blokadom i eksperimentalne skupine s intermitentnom potpunom androgenom blokadom. U drugoj, značajno većoj randomiziranoj studiji III. faze sa 766 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate nakon medijana praćenja od 51 mjeseca nije bilo razlike u vremenu proteklom do progresije bolesti ni u ukupnome preživljenju između skupine liječene intermitentnom ili kontinuiranom androgenom supresijom. Još je nekoliko kliničkih ispitivanja u tijeku, a rezultati se nestrpljivo očekuju.

9.1.2. **Kastracijski rezistentan karcinom prostate**

U najvećeg broja bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate liječnih androgenom deprivacijom nakon medijana liječenja od 18 mjeseci dolazi do progresije bolesti unatoč niskoj (kastracijskoj) razini testosterona, tj. nastaje kastracijski rezistentan karcinom prostate.

U toj fazi bolesti potrebno je izabrati najbolji način daljnjeg liječenja. Ovisno o dotadašnjoj agresivnosti bolesti, prisutnosti ili odsutnosti loših prognostičkih čimbenika, odgovoru na dotadašnju hormonsku terapiju, komorbiditetima, te o bolesnikovu općem stanju osnovni mogući izbor jesu: sekundarna hormonska terapija, kemoterapija i simptomatska terapija. U daljnjem će tekstu biti riječi o sekundarnoj hormonskoj terapiji jer se ostali načini liječenja kastracijski rezistentnog karcinoma prostate opisuju i sljedećim poglavljima.

Razvojem molekularne biologije tumora posljednjih se godina sve više rasvjetljava i biologija tumora prostate te se na taj način otvaraju putovi za nove terapijske mogućnosti, ali se i iz drugog kuta počinju promatrati dosadašnja terapijska dostignuća.

U skladu s navedenim, suvremeni pogledi na razloge prestanka djelovanja kirurške ili medikamentne kastracije u liječenju karcinoma prostate mogu se podijeliti u dvije skupine. U jednoj se skupini razlozi za nastanak hormonske refraktornosti nalaze u androgenom receptoru, a u drugoj skupini u promjenama izvan androgenog receptora, uz napomenu da te promjene ne isključuju jedna drugu, te mogu biti i istodobno prisutne.

9.1.2.1. **Promjene vezane uz androgeni receptor**

Amplifikacija gena za androgeni receptor nastaje u oko 30% bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate (nije postojala prije terapije). Time dolazi do pojačane ekspresije androgenih receptora i njihove aktivacije i pri niskoj razini DHT-a. Nova istraživanja pokazuju da ti bolesnici imaju duže preživljenje od bolesnika bez amplifikacije gena za androgeni receptor.

Mutacije gena za androgeni receptor povećavaju broj liganada koji mogu aktivirati androgeni receptor. Na taj način receptor koji bi se inače specifično aktivirao s DHT, kada je mutiran, može se aktivirati s drugim steroidima, ali i s antiandrogenima. Procjenjuje se da je ova mutacija nazočna u 10–40% ovih bolesnika.

Promjene u funkciji ili ekspresiji koaktivatora za androgeni receptor omogućuju »promiskuitetnu« aktivaciju androgenih receptora dereguliranim faktorima rasta (»insulin-like« faktor rasta I) i dereguliranim citokinima (interleukin-6).

Unutartumorsko stvaranje androgena iz kolesterola (u primarnom tumoru prostate i u njegovim metastazama) potvrđeno je nizom eksperimentalnih i kliničkih dokaza.

9.1.2.2. **Promjene izvan androgenog receptora**

Neuroendokrini diferencijacija prisutna je u manjem ili većem postotku u androgen refraktornom karcinomu prostate te tako pridonosi refraktornosti na primijenjenu terapiju.

Deregulacija gena uključenih u apoptozu omogućuje dulje preživljene tumorskih stanica. Gubitak PTEN supresor gena i Bcl-2 gena onemogućuje normalnu apoptozu i pospješuje daljnji rast tumora.

9.1.3. Sekundarna hormonska terapija

Djelotvornost sekundarne hormonske terapije bazira se na spoznaji da su kod kastracijski rezistentnog karcinoma prostate i uz gore navedene promjene (amplifikacija androgenih receptora, mutacija androgenih receptora, unutar-tumorsko stvaranje androgena) androgeni receptori i signalni putovi i dalje funkcionalni te su zbog toga i cilj ove terapije.

9.1.3.1. Sadašnja sekundarna hormonska terapija

Uključivanje antiandrogena

U bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate nakon prethodne terapije obostranom orhidektomijom ili LH-RH agonistima primjena antiandrogena (flutamid ili bikalutamid) dovodi do više od 50%-tnog smanjenja PSA u 54% bolesnika.

Početni rezultati ispitivanja novog antiandrogena MDV3100, koji sprječava prolazak androgenog receptora u jezgru, u drugoj liniji hormonske terapije daju obećavajuće rezultate (13 od 14 bolenika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate imalo je značajno sniženje PSA).

Prekid terapije antiandrogenima

Ovakav terapijski pristup u 15–25% bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate liječenih potpunom androgenom blokadom dovodi do pada vrijednosti PSA. Ovaj je učinak uočen devedesetih godina prošloga stoljeća nakon prekida terapije flutamidom, a poslije je potvrđen i nakon prekida terapije bikalutamidom i nilutinibom. Taj terapijski pristup danas je standardni način liječenja. Najčešće spominjano objašnjenje toga terapijskog učinka jest mutacija androgenih receptora u tumorskim stanicama.

Sekvencijska antiandrogena terapija

Osobito su važni izvještaji koji pokazuju da ponovno uvođenje u potpunu androgenu blokadu različitog antiandrogena, nakon prethodnog prekida prvog antiandrogena (bikalutamida umjesto flutamida i obratno), može se u 36% tako liječenih postići 50%-tno ili veće smanjenje PSA. Navedeni rezultati potvrđuju da se kod kastracijski rezistentnog karcinoma prostate ne mora raditi o stvarnoj hormonskoj rezistenciji.

Kortikosteroidi

Niz kliničkih izvještaja potvrđuje pozitivni terapijski učinak kortikosteroida u 20 do 30% bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. Prosječno trajanje odgovora je 4 mjeseca.

U nedostatku odgovarajućih randomiziranih kliničkih ispitivanja ne postoji preporučeni kortikosteroid i njegova preporučena doza. Najčešće su upot-

rebljavani hidrokortizon (30 mg ujutro i 10 mg navečer), prednizon (10 do 20 mg na dan), te deksametazon (1,5 mg na dan).

Estrogeni

Niz izvještaja potvrđuje umjerenu aktivnost estrogenske terapije u bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. PSA odgovor kretao se u rasponu od 26 do 66% uz terapiju s 1 do 3 mg DES-a. Nejasno je na koje sve načine estrogeni djeluju u ovoj skupini bolesnika. Osim supresije stvaranja testosterona djelujući preko osi hipotalamus – hipofiza i suprimiranja LH, estrogeni djeluju i na estrogenske receptore na stanicama karcinoma prostate.

Ketokonazol

Nakon što se primijetilo da visoke doze antimikotika ketokonazola izazivaju i ginekomastiju i gubitak libida, uočeno je da dolazi i do sniženja razine testosterona i adrenalnih androgena. U nekoliko kliničkih ispitivanja II. faze rabljen je ketokonazol 400 mg p. o. 3 puta na dan (najčešće uz dodatak hidrokortizona). U 40–62% bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate postignuto je sniženje razine PSA za više od 50% uz medijan trajanja odgovora u rasponu od 3 do 7 mjeseci. U jedinom kliničkom ispitivanju III. faze (CALGB 9583) 260 bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate randomizirano je u skupinu liječenu prekidom terapije antiandrogenom + ketokonazolom + hidrokortizonom i u skupinu koja je liječena samo prekidom terapije antiandrogenom. Smanjanje razine PSA više od 50% postignuto je u 27% bolesnika u prvoj skupini i u 11% bolesnika u drugoj skupini. Statistički značajna razlika također je postignuta i u objektivnom odgovoru: 20% u prvoj skupini, a 2% u drugoj skupini. Kritičari terapije ketokonazolom navode da dodatak hidrokortizona toj terapiji može također značajnije pridonijeti postignutom odgovoru jer je poznato da se samim hidrokortizonom postiže odgovor u dijela ovih bolesnika. Toksičnost ketokonazola u primijenjenim dozama nije zanemariva (umor, neurotoksičnost, hepatotoksičnost).

9.1.3.2. Nastupajuća sekundarna hormonska terapija

Abirateron je specifični inhibitor CYP17 enzima nužnog u biosintezi androgena. Inhibira sintezu androgena u nadbubrežnim žlijezdama i testisima, a pretpostavlja se i unutartumorsku sintezu androgena.

Već u prvom kliničkom ispitivanju I. faze u 21 bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate koji su prošli i nekoliko pokušaja sekundarne hormonske terapije (estrogeni, kortikosteroidi) abirateron postiže u 57% bolesnika sniženje PSA za više od 50%. Odgovori su trajali od 69 do više od 578 dana. Od osam bolesnika koji su imali mjerljivu bolest pet je imalo objektivni odgovor. Toksičnost je abiraterona umjerena, prihvatljiva i značajno manja od toksičnosti ketikonazola.

U nedavno objavljenim preliminarnim rezultatima dvaju kliničkih ispitivanja II. faze s abirateronom u bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate potvrđeni su odlični početni rezultati, uključujući i u bolesnika prethodno liječenih ketokonazolom. Dodatnu potvrdu djelotvornosti ovog lijeka pokazali su pozitivni rezultati u bolesnika s kastracijski rezisten-

tnim karcinomom prostate koji su prije terapije abirateronom neuspješno liječeni i prvom linijom kemoterapije s docetakselom. Dodatna je izuzetna važnost ovih rezultata u nedvosmislenoj potvrdi da i nakon dostignutog tzv. kastracijski rezistentnog karcinoma prostate ova bolest u znatnom postotku ostaje i dalje hormonski ovisna, a na budućim je istraživanjima pronalaženje najboljih terapijskih opcija.

Početni rezultati s inhibitorima HSP90 (Heat shock protein 90), kao i inhibitorima histon deacetilaze, otvaraju nove terapijske perspektive u sekundarnoj hormonskoj terapiji, ali se smatra da mogu i kandidirati kao dio buduće kombinacije s klasičnom početnom hormonskom terapijom.

9.2. **Palijativna radioterapija**

Tomislav Omrčen, Mirko Šamija

Palijativna radioterapija mora biti jednostavna, pragmatična i brza. To, međutim, ne znači da se treba zanemariti pažljivo planiranje takve terapije. U palijativnoj radioterapiji vrlo je važno definirati palijativni volumen koji će obuhvatiti adekvatne margine simptomatskog sijela uzimajući u obzir pokretanje unutarnjih organa i njihove varijacije. Ukupna doza zračenja koja se primjenjuje u palijativnoj radioterapiji niža je od one koja se rabi u radikalnom liječenju i, u pravilu, primjenjuju se više dnevne frakcije. Ukupno trajanje takvog liječenja mora biti kraće od radikalnoga zračenja.

9.2.1. **Palijativna radioterapija lokalno uznapređovalog raka prostate**

Lokalno uznapređovali rak prostate definira se kao zloćudna bolest prostate koja se proširila na sjemene mjehuriće, mokraćni mjehur, rektum ili zdjelice limfne čvorove. Najčešći simptomi lokalno uznapređovalog raka prostate jesu bol u zdjelici, makrohaturija, opstrukcija uretera s posljedičnom hidronefrozom, opstrukcija uretre i limfedem nogu (1). U slučaju uretralne opstrukcije prednost se daje kirurškom uklanjanju suženja u obliku transuretralne resekcije prostate (TURP). Naime, otjecanje tijekom početne faze zračenja može uzrokovati pogoršanje i onako otežane mikcije zbog parcijalne uretralne opstrukcije. Postavljanje urinarnog katetera može spriječiti potpunu blokadu mikcije. Urinarni bi kateter trebalo mijenjati svaka 2-3 tjedna zbog moguće iritacije ili superponirane infekcije. Ako indiciramo radioterapiju nakon TURP-a, savjetuje se stanaka od 3 do 4 tjedna kako bi se smanjila incidenca urinarne inkontinencije.

U palijativnoj radioterapiji uznapređovalog raka prostate primjenjuju se ista načela planiranja i lokalizacije volumena zračenja kao i pri radikalnom liječenju zračenjem. U definiranju polja zračenja koristimo se presjecima kompjutorizirane tomografije (CT), kao i konvencionalnom simulacijom, uzimajući koštane dijelove kao orijentacijske točke. Klinički ciljni volumen zračenja je tumorski proces sa sigurnim rubom. Veličina PTV-a i oblikovanje polja utječu na dozu koja se može sa sigurnošću aplicirati (sl. 9-1.).

9.2.1.1. Tehnike zračenja i doze

U palijativnom liječenju lokalno uznapredovalog raka prostate mogu se rabiti dva nasuprotna fotonska snopa (prednji i stražnji), prednji i dva postranična kosa snopa ili više kosih snopova ili se pak upotrebljava tzv. *box* tehnika (dva nasuprotna polja, prednji i stražnji, te dva nasuprotna lateralna polja) (2).

Radioterapija se provodi fotonskim snopovima visoke energije (10-18 MV).

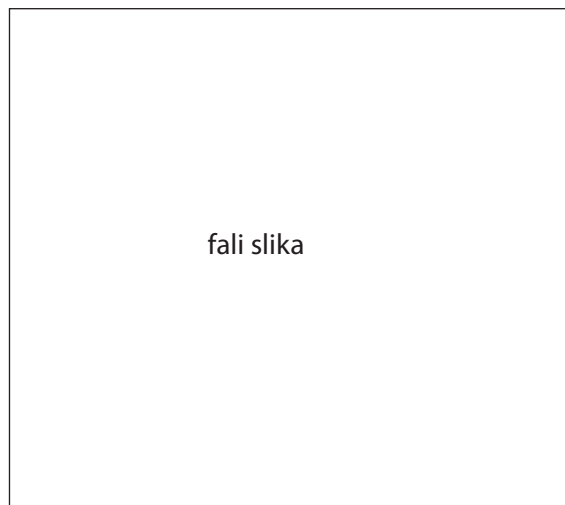
U liječenju uznapredovalog raka prostate proširenog u maloj zdjelici ili ekstenzivne zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova doze zračenja kreću se od 30 do 66 Gy, sa smanjenjem polja zračenja nakon 45-50 Gy. Dnevne doze mogu biti standardne (1,8-2 Gy), ali, kao što je već rečeno, najčešće se, radi skraćivanja trajanja terapije, primjenjuju veće dnevne pojedinačne doze. Uobičajene su sheme zračenja: 24 Gy u 6 frakcija, 30 Gy u 10 frakcija, 40 u 16 frakcija.

Više autora izvješćuje o rezultatima palijativne radioterapije uznapredovalog raka prostate. Oslobođanje od opstrukcije vrata mokraćnoga mjehura postiže se u više od 50% bolesnika, poboljšanje stupnja hidronefroze u više od 65% bolesnika, smanjenje rektalne boli u 75%, dok se teški limfedem smanjuje nakon palijativne radioterapije u više od 65% bolesnika, a vrlo često dolazi do prestanka makrohaturije (3-5).

9.2.2. Palijativna radioterapija koštanih metastaza

Najčešće sijelo metastaziranja raka prostate jesu kosti. Smatra se da se u oko 60-70% bolesnika s rakom prostate razviju koštane metastaze (6). Presadnice u kostima jedinstvene su zbog posebne anatomije i fiziologije kostiju. Metastaziranje u kosti mnogo je češće nego što bi se očekivalo s obzirom na volumen krvi koji cirkulira kostima i na činjenicu da tumor metastazira venskim sustavom. Uništenje kosti pojavljuje se zbog posebnog procesa koji se ne događa u drugim organima u koje tumor metastazira. Koštane metastaze izazivaju raniju simptomatologiju od visceralnih metastaza. Najčešće su to gubitak funkcije zahvaćene kosti, bol, prijelom, hiperkalcemije, kompresije leđne moždine ili kompresije korjenova živaca. Preživljenje bolesnika s koštanim metastazama dulje je nego preživljenje bolesnika s visceralnim metastazama, a koštane su metastaze malokad uzrok smrti bolesnika s malignom bolešću (1).

Nekoliko je razloga zbog kojih je vrlo važno adekvatno liječiti bolesnika s koštanim metastazama. Na prvom je mjestu bol koja je najčešći bolni sindrom u bolesnika s malignom bolešću. Bolesnici dominantno s metastazama u kostima žive dulje i ranije postaju simptomatski u tijeku bolesti nego bolesnici s visceralnim metastazama. Komplikacije koštanih metastaza pojavljuju se u trećine bolesnika i stvaraju značajni morbiditet, a njihova je učestalost u porastu zbog duljega preživljenja bolesnika s malignim tumorima i učinkovitijeg liječenja primarnog tumora (7-10). Medijan preživljenja bolesnika s rakom prostate i koštanim presadnicama iznosi 29 mjeseci (11). Međutim, bolesnici koji odgovore na hormonsko liječenje imaju medijan preživljenja od 43 mje-



fali slika

Slika 9-1. Dijaskopski zapis polja zračenja bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate

seca u odnosu na 20 mjeseci medijana preživljenja bolesnika koji ne odgovore na hormonsku terapiju (12). U bolesnika s rakom prostate duljina preživljenja obratno je razmjerna zahvaćenosti kostiju na scintigramu (13, 14).

9.2.2.1. Komplikacije koštanih metastaza

Kombinacija uništenja kosti i rasta tumora uzrokuje komplikacije koštanih presadnica. Oko 2/3 bolesnika s koštanim metastazama imaju boli različita intenziteta. Bol i ograničena pokretljivost pojavljuje se u 65-75% bolesnika, što često može biti posljedica mikrofraktura ili makrofraktura. Kako su mehanizmi nastanka boli rezultat djelovanja više čimbenika, kombinirana bi terapija mogla biti učinkovitija od jednog oblika liječenja (15-17).

Mehanizam prestanka boli ili smanjenja njihova intenziteta nakon radioterapije nije potpuno jasan. Brzi prestanak boli nakon tzv. *half-body* radioterapije toliko je brz da je malo vjerojatno da je rezultat uništenja tumorskih stanica. Kasno smanjenje intenziteta boli ili njezin dugotrajni nestanak vjerojatno je rezultat uništenja tumorskih stanica (17).

Prijelomi nosivih kostiju pojavljuju se u 10-20% bolesnika. Češći su u bolesnika s osteolitičkim koštanim metastazama, premda i osteoplastično promijenjene kosti mogu frakturirati (18). Metastaze u kostima su nakon osteoporoze drugi najčešći uzrok patoloških fraktura. Prijelomi nosivih metastatski promijenjenih kostiju pojavljuju se u oko 4% bolesnika s koštanim metastazama raka prostate. Rizik od prijeloma duge kosti veći je kad lezija zahvaća više od 50% debljine dijafize, razara više od 50% debljine korteksa kosti, kada su lezije veće od 2,5 cm u području vrata femura i intertrohanternom području, kod lezija maloga trohantera, suprotrohanternog i suprakondilarnog područja (10).

Hiperkalcemija se pojavljuje u 10-15% bolesnika s koštanim metastazama, i to češće kod raka dojke, pluća, tumora glave i vrata, karcinoma bubrega, multiplog mijeloma ili limfoma. Rijetka je u bolesnika s koštanim metastazama raka debeloga crijeva, prostate ili mikrocelularnog raka pluća (18, 19).

Osamdeset pet posto bolesnika s kompresijom epiduralnoga prostora kralježnice ima koštane presadnice, no u manjeg postotka tih bolesnika razvija se kompresija leđne moždine ili korjenova živaca. Najčešći je simptom bol (96%), iako u bolesnika s metastazama u kralješcima nema veze s prisutnošću ili odsutnošću spinalne kompresije (20). Vrlo često u bolesnika u kojih se razvije kompresija leđne moždine ili korjenova živaca postoji fraktura trupa kralješka s dislokacijom dijela kosti i pritiskom na leđnu moždinu ili korijen živca (20). Premda radioterapija može smanjiti tumorsku masu, mehanički problem ostaje i zahtijeva kirurško liječenje.

Većina bolesnika s kliničkim i radiološkim dokazom koštanih presadnica ima zamjenu koštane srži tumorskim stanicama u dijelovima kostiju, što rezultira gubitkom funkcije koštane srži, a to se očituje anemijom, trombocitopenijom ili pak pancitopenijom (21).

9.2.2.2. Tehnike zračenja koštanih metastaza i doze zračenja

Palijativna radioterapija koštanih presadnica može biti simptomatska ili profilaktična. Simptomatska palijacija indicirana je kod koštane boli, kompre-

sije živaca ili kralježničke moždine i prijeloma metastatski promijenjene kosti. Sprječavanje kompresije živaca ili kralježnične moždine i sprječavanje prijeloma metastatske kosti spada u indikacije profilaktične palijacije. Bolesnici s koštanim metastazama čine najveću skupinu bolesnika kojima se aplicira palijativna radioterapija. Cilj je radioterapije koštanih metastaza prevencija ili smanjenje simptoma ili disfunkcije kosti. Najčešće se primjenjuje tehnika lokalnog ozračivanja zahvaćenih kostiju (engl. *local-field* radioterapija) u bolesnika sa simptomima ili kod prijeteće frakture zahvaćene kosti, kao i zračenje u slučaju kompresije leđne moždine. Lokalna radioterapija rezultira smanjenjem intenziteta boli u 60-80% bolesnika. Nakon palijativne radioterapije metastatski promijenjene kosti bol potpuno nestaje u 15-40% bolesnika. Smanjenje intenziteta ili potpuni nestanak boli najčešće potraje 2/3 vremena preostalog života, ali bolesnici vrlo često trebaju ponavljanje tretmana zbog pojave novih odvojenih lezija ili zbog ponovnog pojavljivanja simptoma na istom, prethodno ozračenom sijelu (22, 23).

Od 10 do 30% bolesnika s koštanim metastazama, unatoč primijenjenoj radioterapiji, nikada ne postignu smanjenje simptomatologije. Samo 10% bolesnika koji prežive dulje vrijeme s metastazama u kostima ima potpuni gubitak simptoma nakon provedene palijativne radioterapije (22, 24, 25).

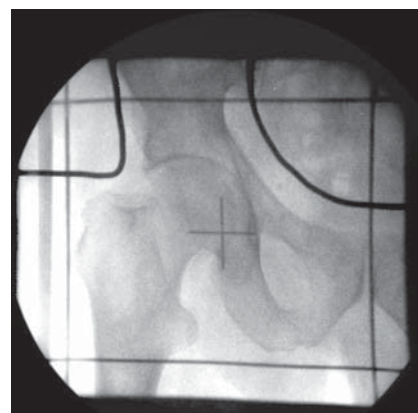
Odgovor na radioterapiju ovisi o velikome broju čimebinka koji uključuju primarno sijelo tumora, opće stanje, vrstu lezije (osteolitička prema osteoblastičnoj leziji), lokalizaciju metastaze, nosive prema nenosivoj kosti, proširenost bolesti, broj bolnih sijela, bračni status, intenzitet u boli prije primjene radioterapije. Učinkovitost liječenja ovisi i o cilju palijativne radioterapije: palijacija boli, prevencija patološkoga prijeloma, izbjegavanje ostalih oblika liječenja ili lokalna kontrola bolesti (26).

U liječenju boli zbog multiplih sijela koštanih metastaza, ako analgetska terapija nije učinkovita, može se provesti zračenje polovine tijela (engl. *hemibody irradiation*, HBI).

Tehnike zračenja ovise o sijelu i rasprostranjenosti koštanih metastaza, kao i o općem stanju i očekivanom preživljenju bolesnika.

Idealni pacijent koji će imati najviše koristi od palijativne radioterapije jest onaj s metastazama koje se detektiraju promjenama u scintigramu prije razvoja simptoma metastaske bolesti. Kod takvih bolesnika lokalna se radioterapija može primijeniti kao lokalni *boost* u višoj dozi kako bi se potpomogao učinak sistemnog liječenja. U takvim je uvjetima broj tumorskih stanica vjerojatno malen, lokalno okruženje tumorski promijenjene kosti je nekompromitirano, a stupanj uništenja kosti vjerojatno je minimalan. Zbog toga, srednje velikim dozama, možemo postići potpuno cijeljenje zahvaćene kosti uz značajnu odgodu progresije tumora i gubitka funkcije. Međutim, u stvarnosti, u većine se bolesnika predočuju već prisutni simptomi i gubitak funkcije te lezije značajne veličine i opsega destrukcije, s velikim brojem tumorskih stanica, kompromitiranim okruženjem zahvaćene kosti koja može dovesti do radiorezistencije, a često i anemije.

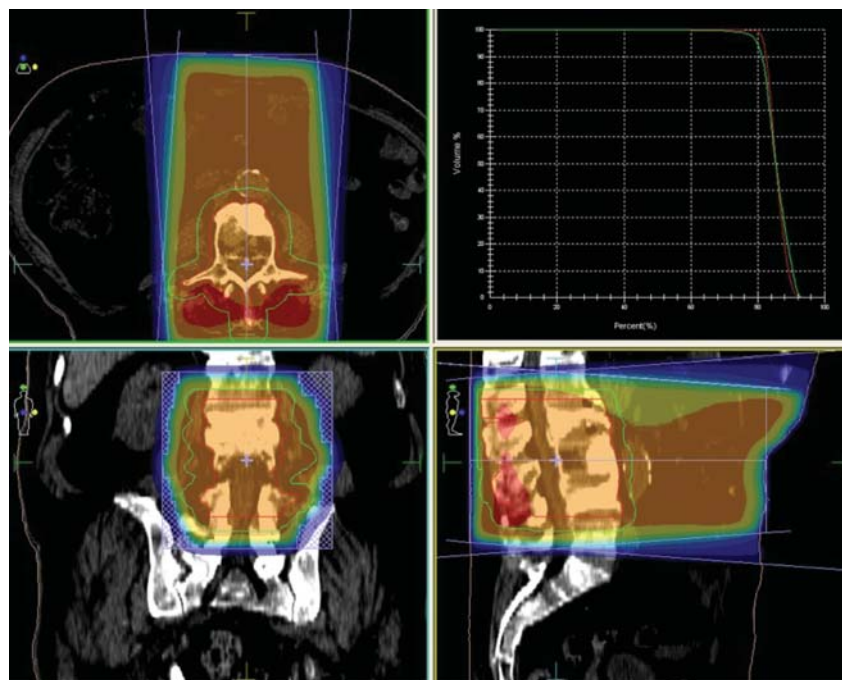
Preporučuje se upotreba oblikovanih polja kako bi se zaštitilo nezahvaćeno tkivo i uporaba adekvatnih energija snopa zračenja (sl. 9-2.). Vrlo često volumen zračenja temelji se prije na simptomima nego na radiološkim promjenama. U planiranju lokalnoga zračenja metastatski promijenjenih cjevastih



Slika 9-2. Dijaskopski zapis polja zračenja metastaza u području male zdjelice i proksimalnog dijela bedrene kosti s odgovarajućim zaštitama.

kostiju klinički ciljni volumen jest metastatska lezija i najmanje 2 cm širok sigurnosni rub. Neki autori preporučuju, ako je moguće, da se u polje zračenja uključi čitava zahvaćena kost zbog mogućeg širenja bolesti koštanom srži. Presadnice raka prostate u dugim kostima zrače se fotonima energije 6 MV, prednjim i stražnjim nasuprotnim snopovima.

Katkad se u palijativnom zračenju koštanih sekundarizama primjenjuje i konformalna radioterapija (sl. 9-3.).



Slika 9-3. Prikaz ciljnog volumena metastaza u području kralježnice trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom. Vidi se potpuna destrukcija kosti obiju lateralnih strana zahvaćenog kralješka. U ciljni volumen uključeni su i kralježak ispod i iznad zahvaćenog.

Kralježnica se tretira na dubini tijela kralješka, što je promjenjivo s obzirom na duljinu i zakrivljenost kralježnice. Ako ne postoji mogućnost radiološkog određivanja dubine tijela kralješka, tada se doza određuje na dubini od 4 do 5 cm. Kada je zahvaćena vratna kralježnica rabe se postranični nasuprotni snopovi kako bi se smanjio morbiditet gornjeg aerodigestivnog trakta, a kod lezija torakalne kralježnice može se upotrebljavati jedan stražnji snop s izračunom doze prema lateralnom radiološkom prikazu i određivanju dubine leđne moždine ili se pak može rabiti kombinacija stražnjih fotonskih snopova s klinovima. Lezije lumbalne kralježnice zračimo jednim stražnjim poljem, a mogu se rabiti i dva nasuprotna, prednja i stražnja polja. U polje zračenja kralježnice treba uključiti zahvaćene kralješke te dva gornja i dva donja susjedna nezahvaćena kralješka (27) (sl. 9-4., 9-5.).

Zračenje metastatskih promjena provodi se elektronskim ili tangencijalnim fotonskim poljima ovisno o lokalizaciji i proširenosti lezija te o anatomiji samog bolesnika.

Prva velika randomizirana studija koja je razmatrala različite doze i frakcioniranje palijativne radioterapije bila je studija RTOG 74-02 (28). Bolesnici sa solitarnim koštanim metastazama randomizirani su u dvije skupine. Jedna

je skupina primila 40,5 Gy u 15 frakcija, a druga 20 Gy u 5 frakcija. Bolesnici s multiplim koštanim metastazama randomizirani su u četiri terapijske skupine: 30 Gy u 10, 15 Gy u 5, 20 Gy u 5 i 25 Gy u 5 frakcija. Analiza Tonga i suradnika pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike u stopi odgovora između terapijskih grana, a stopa kompletnog odgovora kretala se od 49 do 61% (28).

Danas su dostupni rezultati mnogih randomiziranih prospektivnih studija koje su razmatrale različite doze i sheme frakcioniranja. Ne postoji signifikantna razlika između duljeg i kraćeg trajanja palijativne radioterapije (23, 29-33).

Većina randomiziranih studija tijekom zadnjih 15 godina uspoređivala je terapijske sheme s više frakcija u odnosu na iradijaciju jednom frakcijom od 8 do 10 Gy (29-32). Dvije nedavne velike studije uspoređivale su palijativnu radioterapiju s jednom ili više frakcija (31, 34).

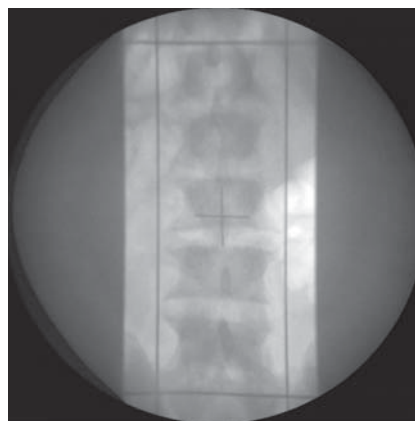
Danska je studija evaluirala bolesnike s metastazama u kostima raka dojke, prostate i pluća. Uključen je 1 171 bolesnik i oni su randomizirani u 2 skupine. Jedna je skupina primila 8 Gy u jednoj frakciji, a druga skupina 24 Gy u 6 frakcija. Nije bilo razlike u ukupnom ili kompletnom odgovoru između dviju grana studije. Ukupno je 71% bolesnika odgovorilo na liječenje, a u 35% bolesnika postignut je potpuni odgovor. No, postojala je veća potreba za reiradijacijom u skupini bolesnika koja je primila jednu frakciju. U toj je skupini opažena veća pojava patoloških fraktura (34).

Druga velika studija koja je uspoređivala jednu frakciju palijativne radioterapije od 8 Gy s duljim trajanjem zračenja od 30 Gy u 10 frakcija, bila je studija RTOG 9714 koja se provodila u SAD-u i Kanadi (31). Studija je uključila bolesnike s metastatskim rakom kostiju primarnog raka dojke i prostate, s maksimalno tri metastatska sijela u kostima. Nije postojala statistički značajna razlika u stopi potpunog (17%) i parcijalnog (49%) odgovora između dviju randomizacijskih skupina. Kao i u danskoj studiji stopa reiradijacije bila je veća u skupini bolesnika koji su se prethodno jednokratno zračili u jednoj frakciji. Za razliku od danske studije, nije bilo razlike u stopi patoloških fraktura između dviju skupina bolesnika (31).

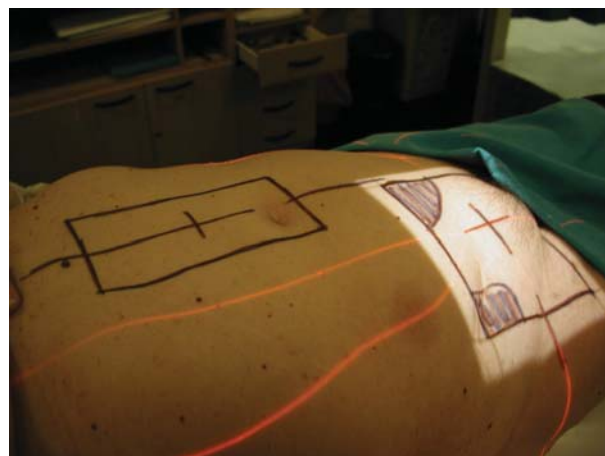
Iz brojnih randomiziranih prospektivnih istraživanja koja su se provodila zadnjih 25 godina, a koja su razmatrala doze i frakcioniranje palijativne radioterapije koštanih metastaza, mogu se izvući sljedeći zaključci:

- jedna frakcija radioterapije od 8 Gy osigurava jednako oslobađanje od boli kao i produljeni oblik zračenja (npr. 30 Gy u 10 frakcija ili 20–24 Gy u 5–8 frakcija)

A



B



Slika 9-4. A – dijaskopski zapis polja zračenja metastaza u području kralježnice; B –kožne oznake granica polja u istog bolesnika koji ima i metastaze u području zdjelice.

fali slika

Slika 9-5. Dijaskopski zapis polja zračenja moždanih metastaza

- reiradijacija je 2-3 puta češća ako se kao primarni oblik zračenja metastatski promijenjenih kostiju primjenjuje jedna frakcija zračenja
- stopa odgovora je niža ukoliko ocjenu učinka radioterapije daje bolesnik nego kada to čini liječnik
- stopa je odgovora bolja ako je početni intenzitet boli niži, odnosno ako se bolesnik liječi zbog srednje jake boli u odnosu na vrlo jaku bol.

Stoga je preporuka da se u palijativnom zračenju metastaza u kostima apliciraju pojedinačne više doze zračenja od 8 do 10 Gy jednokratno (28-34).

Oko 60% bolesnika s koštanim presadnicama raka prostate zahtijeva reiradijaciju metastatski promijenjenih kostiju. Četvrtina bolesnika zahtijeva reiradijaciju kralježaka, a 10% bolesnika zahtijeva multipla polja zračenja kralježnice (28-34). Zbog toga je važna adekvatna dokumentacija zračenih polja kao što su radiogrami, oznake na koži, fotografije i terapijski planovi.

U bolesnika s multiplim koštanim metastazama, a radi postizanja bržega analgetskog učinka, kao i u prevenciji razvoja novih koštanih metastaza, uz znatno veću učestalost nuspojava radioterapije, primjenjuje se već spomenuta tehnika zračenja polovice tijela (HBI). Sve više se rabi termin zračenje širokim poljima (engl. *wide-field radiation therapy*, WFRT) u kojem se ne zrači cijela polovina tijela nego određena velika polja, najčešće trećina tijela, sa svrhom očuvanja barem 10% koštane srži radi obnove hamatopoeze (35).

Terapijski se volumen dijeli u gornju, srednju i donju HBI. Polja za gornju HBI pokrivaju prsište i trbuh od vrata do vrha ilijačnih krista. Srednja HBI pokriva trbuh i zdjelicu od ošita do tuberozitasa ishijadičnih kostiju. Granice polja za donju HBI jesu vrh zdjelice do donjih dijelova femura (35).

Zračenje širokim poljima obavlja se dvama, prednjim i stražnjim, nasuprotnim fotonskim snopovima energije 6-10 MV. Zračenje obično nije izocentrično, a katkad je zbog veličine snopa potrebno bolesnika postaviti na veću udaljenost od izvora. Za srednju i donju trećinu tijela najčešće se aplicira jednokratna doza od 8 Gy, a za gornju trećinu tijela 6 Gy (35).

Nuspojave zračenja polovice tijela jesu povraćanje i proljev u trećine, leukopenija u polovine i trombocitopenija u trećine bolesnika (36). Osnovni su uvjeti za zračenje polovice tijela zadovoljavajuća funkcija koštane srži, jetre i bubrega, očekivano preživljenje dulje od 6 tjedana te razmjerno dobro bolesnikovo opće stanje (ECOG status 2 i više) (36). Kao premedikacija bolesnicima apliciraju se antiemetici (ondansetron, ganisetron ili neki drugi 5-HT₃ antagonist) i kortikosteroidi (deksametazon, 8-16 mg), jedan sat prije tretmana (26).

9.2.3. Palijativna radioterapija moždanih metastaza

Rak prostate malokad metastazira u mozak. Optimalno liječenje bolesnika s metastazama raka prostate u mozak temelji se na iskustvima liječenja bolesnika s metastazama u mozgu drugih malignih tumora. Većina bolesnika s moždanim metastazama ima očekivano preživljenje kraće od 6 mjeseci, no velik broj bolesnika kojima se uspiju resekirati moždane metastaze te se poslije provede radioterapija mozga umru prije od sistemne nego intrakranijalne maligne bolesti. U bolesnika sa simptomatskim moždanim metastazama, medijan preživljenja bez radioterapije i liječenih samo kortikosteroidima iznosi 1-2 mjeseca, a 3-6 mjeseci nakon radioterapije mozga (37).

Na CT-u ili MR-u, većinu moždanih metastaza čine lezije koje se dobro imbibiraju kontrastom i okružene su zonom edema koji se proteže u bijelu moždanu tvar. Za razliku od primarnih tumora mozga, metastatske lezije malokad zahvaćaju corpus callosum ili prelaze medijalnu liniju. Radiološki prikaz moždanih metastaza nije specifičan i može oponašati druge procese i stanja, kao što je npr. infekcija. Zbog toga, CT ili MR moraju biti interpretirani u kontekstu kliničke slike svakog pacijenta posebno, napose zbog toga što su pacijenti sa zloćudnom bolešću skloni oportunističkim infekcijama SŽS-a ili mogu razviti sekundarne primarne tumore u koje spadaju i primarni tumori mozga. Moždane metastaze zahtijevaju zračenje čitavog mozga (*whole brain radiotherapy*). U izabranim slučajevima sa solitarnom lokaliziranom metastazom te dobrim općim stanjem bolesnika, kada nije moguće izvršiti kiruršku resekciju, može se razmotriti radiokirurški zahvat ili intersticijska brahiterapija (38).

Klinički ciljni volumen zračenja jest čitavi mozak, uključujući olfaktornu regiju i srednju lubanjsku jamu. Donja se granica kreće od supraorbitalnog grebena preko vanjskoga slušnog kanala (sl. 9-6.). Primjenjuje se tehnika izocentričnog zračenja dvama nasuprotnim postraničnim fotonskim snopovima energije 6 MV. Najčešće se koriste slijedeće sheme i tumorske doze zračenja: 36 Gy u 12 frakcija, 30 Gy u 10 frakcija, 20 Gy u 5 frakcija. Protrahirane sheme zračenja primjenjuju se u bolesnika s ograničenom bolesti na mozgu i bez sistemne bolesti ili u bolesnika kojima se resecirana solitarna metastaza jer u njih postoji određena vjerojatnost dugotrajnog preživljenja ili čak i izlječenja. Uporaba hipofrakcioniranja povezana je s povećanim rizikom od neurološke toksičnosti (39).

Glavni rezultat radioterapije čitavog mozga jest poboljšanje neuroloških simptoma kao što su glavobolja ili motorna slabost. Ukupna stopa odgovora iznosi 70-90%. Nažalost, gubitak je simptoma privremen i simptomi se vraćaju s progresijom moždanih presadnica (40).

S obzirom na to da za radiološki i klinički odgovor na radioterapiju čitavog mozga treba nekoliko tjedana, pacijente sa značajnim *mass effectom* treba liječiti i antiedematoznom steroidnom terapijom za čitavog trajanja radioterapije. S deksametazonom treba započeti prije početka radioterapije i doza se prilagođava kliničkoj slici. Često su potrebne visoke doze kako bi se ublažili neurološki simptomi. Završetkom radioterapije u većine se bolesnika može prestati i s terapijom kortikosteroidima (41).

Literatura

1. Perez CA. Prostate. U: Perez CA, Brady LW ur. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company 1998; 1583-1694.
2. WHO Working Group on Radiation Therapy in Cancer. Radiotherapy in cancer management. A practical manual. London, Chapman and Hell 1997; 164-175.
3. Kraus PA, Lutton, Weiss RM, i sur. Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer. J Urol 1972; 108:612-614.
4. Green N, Treible D, Wallack H, i sur. Prostate cancer: The impact of irradiation on orinary outlet obstruction. Br J Urol 1992; 70:310-313.
5. Lankford SP, Pollack A, Zagars GK. Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33:907-912.

6. Vest SA. Prostatic malignancy. *Clin Symp* 1954; 6:93-103.
7. Body JJ. Metastatic bone disease: Clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992; 13:557-562.
8. Dodwell DJ. Malignant bone resorption: Cellular and biochemical mechanisms. *Ann Oncol* 1992; 3:257-267.
9. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9:509-524.
10. Sim FH, Frassica FJ, Frassica DA. Metastatic bone disease: Current concepts of clinicopathophysiology and modern surgical treatment. *Ann Acad Med* 1992; 21:274-279.
11. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 53:653.
12. Yamashita K, Denno K, Ueda T, i sur. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 71:1297-1302.
13. Hovsepian JA, Byar DP. Carcinoma of prostate: Correlation between radiologic quantitation of metastases and patient survival. *Urology* 1975; 6:11-16.
14. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, i sur. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan 1988; 61:195-202.
15. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(Suppl 8):1588-1594.
16. Goblirsch MJ, Zwolak PP, Clohisy DR. Biology of bone cancer pain. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6231-6235.
17. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, i sur. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355:1785-1791.
18. Body JJ. Metastatic bone disease: Clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992; 13:557-562.
19. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Eng J Med* 1992; 326:1196-1203.
20. Ratanatharathorn V, Powers WE. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and guidelines for management. *Canver Treat Rev* 1991; 18:55-71.
21. Harrington KD. Current concepts review: Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:110.
22. Hoskin PJ, Price P, Easton D, i sur. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 23:74-78.
23. Wu JS, Wong R, Johnston M, i sur. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:594-605.
24. Archangeli G, Micheli A, Archangeli G. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989; 14:95-101.
25. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989; 1:59-62.
26. Hartsell WF, Yajnik S. Palliation of bone metastases. U: Perez CA, Brady LW ur. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company 2008; 1986-1999.
27. Wetzel LH, Smalley SR, Robertson EF, i sur. Use of MR imaging for comprehensive staging of spine metastases: Impact on radiation therapy treatment planning. Presented at 79th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America Meeting, Chicago, December 1993.
28. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50:893-899.
29. Bone Pain Trial Working Party: 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52:111-121.
30. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, i sur. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radioter Oncol* 1997; 45:109-116.
31. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, i sur. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:798-804.

32. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, i sur. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006; 79:278-284.
33. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, i sur. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 1999; 52:101-109.
34. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson F, i sur. Single dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group Report. *Cancer* 1986; 58:29-36.
35. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol* 1999; 52:123-127.
36. Kagan AR. Palliation of brain and spinal cord metastases. U: Perez CA, Brady LW ur. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company 1998; 2187-2197.
37. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Ins* 1995; 87:34-40.
38. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, i sur. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:19.
39. Nieder C, Niewald M, Schnabel K, i sur. Value of surgery and radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Radiat Oncol Invest* 1994; 2:50-55.
40. Kwok Y, Patchell RA, Regine WF. Palliation of brain and spinal cord metastases. U: Perez CA, Brady LW ur. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company 2008; 1974-1985.
41. Šamija M, Herceg T. Palijativna radioterapija. M. Šamija i sur. Rak prostate. Medicinska naklada, Zagreb, 190, 2002.

9.3. Kemoterapija raka prostate

Rudolf Tomek

9.3.1. Kemoterapija prve linije

Većina bolesnika s uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate u početku liječenja dobro reagiraju na uobičajeno hormonsko liječenje deprivacijom androgena, bilo orhidektomijom bilo medikamentnom kastracijom. Povoljan učinak liječenja, međutim, traje od 18 do 24 mjeseca, a ukupno je preživljenje bolesnika od 28 do 36 mjeseci, ovisno o bolesnikovu općem stanju i simptomima (11, 13). Karcinom prostate koji progredira usprkos kastracijskoj razini testosterona u serumu, smatra se o androgenu neovisnim (AIPC) ili na hormone otpornim/refrakternim (HRPC) tumorom. Takav naziv ne dogovara u potpunosti jer ne odražava biološku situaciju u tumoru u kojemu androgeni receptori i ligandi za te receptore i dalje imaju ključnu ulogu za rast tumora. Bilo bi stoga bolje takve tumore nazivati na kastraciju otpotnim tumorima (CRPC). Za liječenje takvih bolesnika na raspolaganju nam je više sredstava od kojih se kemoterapija najčešće upotrebljava (1, 2, 12, 13).

Kemoterapija se tradicionalno smatrala nedjelotvornom u liječenju raka prostate. U starijim izvještajima o kemoterapiji obično se navodila učestalost potpunih i djelomičnih povlačenja bolesti između 6,4 i 9% (14). Uvjet za uključivanje u te, starije pokuse bila je prisutnost mjerljive bolesti koja se pri metastatskom karcinomu prostate pojavljuje u vrlo kasnim stadijima s vrlo ve-

likom ukupnom masom bolesti u organizmu. Zbog toga su bili uključivani uglavnom bolesnici u vrlo uznapredovalim stadijima bolesti i u lošem općem stanju, u kojih su mjerljive metastatske lezije bile prisutne u parenhimnim organima. U takvim okolnostima kemoterapija i nije mogla biti primijenjena optimalno pa su i rezultati bili lošiji. Postalo je očito da kemoterapiju treba početi davati u ranijim stadijima bolesti, odmah nakon što bolest postane kastracijski neovisna. O tim se problemima više povelu računa u 1990-im godinama te su u kliničku praksu uvedeni novi kriteriji za ocjenjivanje djelotvornosti kemoterapije pri metastaskom karcinomu prostate. Ti »surogat-kriteriji« jesu smanjenje razine PSA u serumu >50%, te smanjenje bola i poboljšanje kvalitete života, i od ranih 90-ih prošloga stoljeća postali su standard u kliničkim pokusima s kemoterapijom u raku prostate (15). Njihovo uvođenje omogućilo je uključivanje bolesnika s ranijim, manje ekstenzivnim stadijima o hormonu neovisnog karcinoma prostate u kontrolirane kliničke pokuse. Noviji radovi pokazuju da je već i sniženje razine PSA u serumu od 30% nakon tri mjeseca liječenja povezano s poboljšanjem preživljenja tih bolesnika (23). Valja, međutim, upozoriti na to da u početku liječenja citotoksičnim lijekovima često dolazi do porasta razine PSA u serumu, to jest do takozvanog »flarea« PSA, a tek se poslije znatno snizi razina PSA u serumu, što je odraz pravog učinka kemoterapije na smanjenje ukupne mase bolesti. Taj, početni porast PSA u serumu nipošto nije znak progresije bolesti, nego je znak učinka citotoksika na tumorske stanice koje za vrijeme apoptoze otpuštaju veću količinu PSA u serum (24). Preporučeno je stoga da se kemoterapija provodi najmanje tri mjeseca i tek tada ocjenjuje njezin učinak (25).

Nakon uvođenja »surogat-kriterija« za ocjenjivanje učinka kemoterapije, u literaturi se pojavljuje sve više izvještaja koji govore o dobroj djelotvornosti citotoksika u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate (2, 12). Razlog tomu jest prije svega uvođenje novih, djelotvornijih citotoksika i novijih kombinacija u kliničku upotrebu, kao i poboljšano potpornog liječenja tijekom kemoterapije (antiemetici). Od citotoksika danas se najčešće upotrebljavaju docetaksel, paklitaksel, estramustin, mitoksantron, vinblastin, etopozid, karboplatin, cisplatin i ciklofosfamid.

Estramustin je citotoksik koji je najdulje u uporabi. Prednost mu je peroralna primjena. Kemijski je kombinacija mekloretamina i estradiola, a stvoren je s nakanom da selektivno ulazi u zloćudne stanice s estrogenim receptorima i da tamo djeluje kao alkilirajuće sredstvo. Estramustin se zaista nakuplja u stanicama raka prostate, ali ne djeluje kao alkilirajuće, nego kao protumikrotubulno sredstvo potičući dezintegraciju mikrotubula. Daje se u ukupnoj dozi od 300 do 600 mg/m² na dan podijeljeno u 2-3 pojedinačne doze. Primjenjuje se kao monokemoterapija tijekom duljeg razdoblja u nižim dozama ili u višim dozama u kraćem razdoblju (3-5 dana) i tada često u kombinaciji s drugim protumikrotubulnim sredstvima kao što su vinblastin, etopozid, a u novije vrijeme paklitaksel, docetaksel i karboplatin. Djeluje i kao radiosenzibilizirajuće sredstvo te se upotrebljava i konkomitantno sa zračenjem. Nuspojave su mu najčešće tromboembolijski poremećaji, mučnina i povraćanje, zatim osip s vrućicom, a mijelosupresija se rijetko pojavljuje. Mitoksantron je antracendion strukturno sličan antraciklinima. To je drugi citotoksik koji se upotrebljava u liječenju uznapredovalog raka prostate. Docetaksel i paklitaksel pripa-

daju novoj skupini citotoksika, taksana, koja je pokazala značajnu aktivnost u karcinomu prostate. Djeluju kao stabilizatori mikrotubula, onemogućujući tako stvaranje diobenog vretena i pokretljivost i metastaziranje tumorskih stanica. Nuspojave su im mijelotoksičnost, neurotoksičnost, alopecija i povremeno sindrom nakupljanja tekućine u intersticiju zbog pojačane propusnosti kapilara. Paklitaksel je kao monokemoterapija pokazao skromnu aktivnost, ali je u kombinaciji s estramustinom i etopozidom pokazao priličnu djelotvornost. U kombinaciji s oralnim etopozidom i estramustinom, u dobro dizajniranom i dobro provedenom pokusu II. faze, postigao je u bolesnika s uznapredovalim o hormonu neovisnim karcinomom prostate 63% objektivnih remisija i u 65% bolesnika pad razine PSA u serumu > 50%. Srednje trajanje remisije bilo je 3,2 mjeseca, a srednje preživljenje 12,8 mjeseci (6). Nuspojave su bile prihvatljive i nisu dovele do pogoršanja kvalitete života. Za razliku od paklitaksela, docetaksel je kao monokemoterapija doveo do 24-40% objektivnih, mjerljivih povlačenja bolesti (16, 17, 18). U kombinaciji s estramustinom postigao je 17-53%, prosječno 50% mjerljivih povlačenja bolesti (7, 19). Do pada razine PSA u serumu >50% u tim je pokusima došlo u 41-68% bolesnika (7, 16, 17, 18, 19). Srednje preživljenje u tim pokusima, nažalost, nije bilo dulje od 10 do 12 mjeseci, što nije bilo značajno različito u odnosu na bolesnike s o androgenu neovisnim karcinomom prostate, koji su podvrgnuti samo suportivnom i simptomatskom liječenju, što je posljedica uznapredovalosti bolesti i lošijega općeg stanja bolesnika uključenih u te pokuse. U tablici 9-1. prikazana je djelotvornost koja se u liječenju uznapredovalog raka prostate postiže nekim novijim kombinacijama citostatika. Unatoč priličnome broju ispitivanja kemoterapije I. i II. faze u bolesnika s rakom prostate, do sada je provedeno samo nekoliko randomiziranih pokusa III. faze. U randomiziranom pokusu provedenom u Kanadi jedna je skupina bolesnika primala prednizon 10 mg, a druga skupina prednizon i mitoksantron 12 mg/m² svaka tri tjedna (3). Bolesnici koji su primali mitoksantron i prednizon imali su statistički značajno veće smanjenje bola i njegovo dulje trajanje. Razlika u preživljenju nije bila statistički značajna (3). U drugom randomiziranom pokusu jedna je skupina primala hidrokortizon 40 mg na dan, a druga hidrokortizon i mitoksantron 14 mg/m² svaka tri tjedna (4). U tom je pokusu ponajprije ispitivan utjecaj na preživljenje. Razlike u duljini ukupnoga preživljenja nije bilo, ali je statistički značajno dulje preživljenje bez znakova progresije bolesti imala skupina koja je primala mitoksantron i hidrokortizon. Bolesnici u kojih je došlo do pada razine PSA u krvi >50% i >80% od početne vrijednosti imali su srednje preživljenje od 20,5 mjeseci, za razliku od bolesnika u kojih nije došlo do tako značajnog pada PSA i u kojih je preživljenje bilo 10,3 mjeseca, što je statistički značajna razlika (4). U skupini koja je primala hidrokortizon i mitoksantron do pada PSA >50% došlo je u 57,4% bolesnika, a u skupini koja je primala samo

Tablica 9-1. Novije kombinacije citostatika u liječenju uznapredovalog raka prostate, nerandomizirani pokusi II. faze (prema 2, 7, 16, 17, 18, 19)

Kombinacija citostatika	Sniženje PSA u serumu >50% (%)	Objektivno povlačenje bolesti (%)
mitoksantron + steroidi	33	--
estramustin + vinblastin	31-50	14-43
estramustin + paklitaksel	65	57
estramustin + paklitaksel + karboplatin	63	45
estramustin + docetaksel	58-84	20-75
estramustin + etopozid	52	50
estramustin + etopozid + paklitaksel	65	45
adriamicin + ketokonazol	55	58
ciklofosamid	30	20

hidrokortizon u 31,0% bolesnika. I ta je razlika statistički značajna (4). Značajno poboljšanje preživljenja skupine bolesnika u kojih je postignut pad razine PSA u serumu >50% potvrdilo je, prvi put u praksi, važnost i relevantnost tog pokazatelja kao pouzdanoga kliničkog kriterija djelotvornosti kemoterapije u bolesnika s kastracijski rezistentnim metastatskim rakom prostate. Taj je pokazatelj i pouzdani prediktivni čimbenik produljenja preživljenja. Time je potvrđena ispravnost koncepta uvođenja »surogat-kriterija« za procjenu učinkovitosti kemoterapije, kao uostalom već ranije i hormonoterapije, u kliničkim pokusima kemoterapije u liječenju bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate. U oba prikazana pokusa s mitoksantronom podnošljivost je bila vrlo dobra i toksične nuspojave vrlo blage. Na temelju rezultata tih pokusa kombinacija mitoksantrona i pronizona bila je donedavno standardni kemoterapijski protokol za liječenje bolesnika s metastatskim o androgenu neovisnim karcinomom prostate.

U sljedećem randomiziranom pokusu uspoređena je djelotvornost vinblastina u jednoj skupini, s vinblastinom i estramustinom u dugoj skupini (5). Skupina koja je primala vinblastin i estramustin imala je statistički značajno veći postotak bolesnika u kojih je došlo do pada razine PSA u serumu >50% i statistički značajno dulje preživljenje bez znakova progresije bolesti, ali ne i ukupno preživljenje, premda je uočena tendencija prema duljem preživljenju u skupini s kombiniranim liječenjem (5).

Pojavom taksana koji su pokazali do sada najbolju djelotvornost u kombinaciji s estramustinom situacija se, u kemoterapiji raka prostate, promijenila nabolje. U randomiziranom pokusu II. faze (8) uspoređena je kombinacija paklitaksela i estramustina s paklitakselom samim. Paklitaksel je primjenjivan u tjednom protokolu. Sniženje razine PSA u serumu >50% postignuto je u 48% bolesnika koji su primali paklitaksel i estramustin, a u 25% onih koji su primali samo paklitakse, što je statistički značajno više. Srednje je preživljenje bilo 15,1 mjesec u bolesnika koji su primali paklitaksel i estramustin, odnosno 12,9 mjeseci u bolesnika koji su primali paklitaksel. Ta razlika nije bila statistički značajna, ali je u tom pokusu kemoterapijom ipak postignuto preživljenje dulje nego u bolesnika u povijesnoj kontroli.

Dva najnovija randomizirana pokusa III. faze, SWOG 9916 i TAX 327 (9, 10, 11) u kojima su kombinacije s docetakselom uspoređene s kombinacijom mitoksantrona i pronizona, donijela su daljnji napredak i novi standardni kemoterapijski protokol za liječenje o androgenu neovisnog karcinoma prostate.

U pokusu SWOG 9916 770 muškaraca s o androgenu neovisnim uznapredovalim karcinomom prostate randomizirano je na kombinaciju docetaksel (60-70 mg/m²) i estramustina 3 × 280 mg p. o./5 dana ili na standardnu kombinaciju mitoksantrona i pronizona (9, 11). Liječenje je podijeljeno u 12 ciklusa. Prvotni je cilj bio ustanoviti razliku u ukupnome preživljenju. Kombinacijom docetaksel i estramustina postignuto je srednje preživljenje od 17,5 mjeseci, a kombinacijom mitoksantrona i pronizona 15,6 mjeseci, što je statistički značajna razlika (9, 11). Bolesnici liječeni docetakselom i estramustinom postigli su i statistički značajno više smanjenja razine PSA u serumu, i to >50% (50% prema 27%), i dulje vrijeme do ponovne progresije bolesti (6,3 mjeseca prema 3,2 mjeseca) u odnosu na bolesnike liječene mitoksantronom i pro-

nizom (9, 11). Kombinacija paklitaksela i estramustina imala je značajno više gastrointestinalnih i kardiovaskularnih toksičnih nuspojava od kojih su tromboembolijski incidenti izazvani estramustinom bili najčešći (48% prema 22%). Duboka venska tromboza pojavljivala se u 14% bolesnika koji su primali estramustin.

U drugom pokusu (TAX 327) 1 006 muškaraca s o hormonu neovisnim uznapredovalim karcinomom prostate randomizirano je na kombinaciju docetaksela (75 mg/m²/3 tjedna ili 30/m²/tjedno) i pronizona ili na standardnu kombinaciju mitoksantrona i pronizona (10). Liječenje je trajalo deset ciklusa. I u tom je pokusu glavni cilj bilo utvrditi razliku u ukupnome preživljenju. Kombinacijom docetaksela/3 tjedna i pronizona postignuto je srednje preživljenje od 18,9 mjeseci, docetaksela/tjedno + pronizona 17,4 mjeseci, a mitoksantronom + pronizonom 16,5 mjeseci. Razlika u preživljenju između trotjedne kombinacije s docetakselom i kombinacije mitoksantrona i pronizona statistički je značajna i znači 24%-tnu redukciju smrtnosti (HR 0,76) u bolesnika liječenih docetakselom u trotjednome protokolu (10). Bolesnici koji su primali docetaksel u trotjednim ciklusima imali su i statistički značajno više sniženja razine PSA u serumu, i to >50% (48% prema 32%), poboljšanje bola (35% prema 22%) i poboljšanje kvalitete života (22% prema 13%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali mitoksantron (10). U bolesnika koji su primali trotjedni docetaksel najčešća nuspojava 3./4. stupnja bila je neutropenija (32%), ali se febrilna neutropenija pojavila u samo 3% bolesnika. Ostale nuspojave bile su blage i nije bilo razlike u njihovoj učestalosti među bolesnicima liječenim docetakselom i mitoksantronomom (10).

Ažuriranje podataka o preživljenju i ponovna analiza rezultata u pokusu TAX 327 pokazali su da značajno poboljšanje preživljenja postignuto docetakselom, u odnosu na ono postignuto mitoksantronom, traje i nakon tri godine kao i da je čak malo i poboljšano. Nakon tri godine bolesnici liječeni trotjednim docetakselom imali su srednje preživljenje od 19,2 mjeseca, a oni liječeni mitoksantronom 16,3 mjeseca, dakle razlika se povećala na 3 mjeseca (20, 21, 22). Nova analiza ponovno je potvrdila i prijašnji nalaz da su značajno poboljšanje preživljenja postigli bolesnici i stariji od 68 godina kao i oni mlađi, bolesnici koji su u trenutku početka liječenja imali bolove, kao i oni bez bolova i bolesnici čija je razina PSA u serumu, prije početka liječenja, bila i ispod i iznad srednje razine bolesnika uključenih u pokus – od 115 µg/L (20, 21, 22). Analiza prediktivnih čimbenika pokazala je da je preživljenje bolesnika koji su u trenutku početka liječenja imali bolove bilo kraće od preživljenja onih koji su bili bez bolova (14,9 prema 23 mjeseca za docetaksel i 12,8 prema 19,8 za mitoksantron) (20, 21). Razina PSA u serumu prije početka liječenja također je značajan čimbenik preživljenja. Bolesnici čija je razina PSA u serumu bila niža od srednje razine pokusa od 115 µg/L imali su srednje preživljenje od 21,8 mjeseci ako su liječeni docetakselom i 19,2 mjeseca ako su liječeni mitoksantronom, a oni čija je razina PSA bila viša od 115 µg/L imali su srednje preživljenje od 17,5 mjeseci uz docetaksel, odnosno 12,8 mjeseci uz mitoksantron (20, 21). Visoka razina PSA u serumu i bolovi znak su uznapredovalosti bolesti i velike tumorske mase u bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. Ovi podatci zato jasno pokazuju da je korist od kemoterapije znatno veća ako se počene primjenjivati što ranije u tijeku boles-

ti, dok je ukupna tumorska masa još mala. Daljnja je analiza pokazala da je i vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA u serumu (*PSA doubling time*, PSADT) neovisni pretkazatelj preživljenja (22). Bolesnici koji su prije početka liječenja imali vrijeme udvostručenja PSA u serumu kraće od 55 dana (što je srednja vrijednost za populaciju bolesnika uključenu u TAX 327), imali su i značajno kraće preživljenje od bolesnika s dužim vremenom udvostručenja PSA u serumu (22). Kada se uzmu u obzir oba pokazatelja, i razina PSA i vrijeme udvostručenja, učinak na preživljenje još je veći. Bolesnici s brzim udvostručenjem vrijednosti PSA u serumu i s razinom višom od 114 µg/L imali su srednje preživljenje od 13,8 mjeseci, a oni s dugim vremenom udvostručenja i razinom nižom od 114 µg/L imali su preživljenje od 24,7 mjeseci (22). Da bi se utvrdili pouzdani prediktivni pokazatelji preživljenja bolesnika, osobito onih bez simptoma bolesti, u kojih je nastao kastracijski neovisan uznapredovali karcinom prostate i u kojih bi trebala biti započeta kemoterapija, provedena je šira multivarijantna analiza. U analizu su, uz razinu i vrijeme udvostručenja razine PSA u serumu, uključeni i svi već dobro poznati prognostički čimbenici: postojanje ili nepostojanje bola, opće tjelesno stanje (*performance status*), broj metastatskih mjesta (do tri i više od tri), postojanje presadnica u jetri i vrsta progresije, to jest mjerljiva bolest (metastaze u mekim tkivima ili u parenhimnim organima i progresija na scintigrafiji skeleta) prema samo porastu PSA u serumu (nemjerljiva bolest). Pokazalo se da je razina PSA u serumu prije početka kemoterapije neovisan prognostički pokazatelj, a vrijeme udvostručenja PSA ima graničnu značajnost (22). Pojava novih »vrućih točaka« na scintigrafiji kostura, čak i bez pojave bola, razina hemoglobina i razina alkalne fosfataze u serumu na početku liječenja, također su, statistički značajni, prediktivni čimbenici preživljenja (22). Na temelju te analize razvijen je prediktivni model i konstruiran nomogram u koji su uključeni svi gore navedeni prognostički čimbenici i s pomoću kojeg je moguće za svakoga pojedinog bolesnika izračunati vjerojatnost jednogodišnjeg, dvogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja uz liječenje trojtednim docetakselom i pronizonom u malim dozama (22). Na temelju tih prognostičkih pokazatelja i spomenutog nomograma moguće je za svakoga bolesnika odrediti prirodu njegove bolesti (indolentna prema agresivnoj), odabrati pogodnu vrstu liječenja i odrediti trenutak kada je nužno započeti kemoterapiju (22).

Rezultati ovih dvaju randomiziranih pokusa jasno su pokazali da je kemoterapija utemeljena na docetakselu učinkovita u bolesnika s kastracijski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate. Trojtedni paklitaksel i male doze pronizona dovode do značajnog produljena preživljenja koje nakon tri godine iznosi tri mjeseca. Uz to, postignuti su i značajno poboljšanje kvalitete života i smanjenje bolova u simptomatskih bolesnika. Navedeno produljenje preživljenja postignuto je u pokusu u kojem je kontrolna skupina primala također djelotvorni kemoterapijski protokol, a ne placebo. Također, više od 30% bolesnika iz skupine s mitoksantronom naknadno je primalo docetaksel i nisu bili isključeni iz analize preživljenja. To dodatno podupire učinkovitost i kliničku važnost trojtednoga protokola s docetakselom. Zbog prihvatljivije toksičnosti ta je postala nova standardna kombinacija za liječenje bolesnika s o hormonu neovisnim uznapredovalim rakom prostate. Trojtedni protokol s docetakselom danas je i standardno liječenje bolesnika u kontrolnoj skupini u

svim randomiziranim kliničkim pokusima liječenja bolesnika s kastracijski rezistentnim, metastaskim karcinomom prostate. Rezultati spomenutih pokusa također su pokazali da se na hormon refraktorni karcinom prostate više nikako ne može smatrati rezistentnim i na kemoterapiju.

Neki autori smatraju da i za vrijeme kemoterapije treba primjenjivati androgen ablativno liječenje da bi se pod nadzorom držala ona mala, eventualno preostala, frakcija o androgenu ovisnih stanica. Prihvatljivi kemoterapijski protokoli prikazani su u tablici 9-2.

9.3.2. Kemoterapija druge linije

Nažalost, učinak kemoterapije u bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate traje određeno vrijeme i tada dolazi do ponovne progresije bolesti. U tome trenutku postavlja se pitanje nastavka liječenja, to jest kemoterapije druge linije. Analizom bolesnika uključenih u studiju TAX 327 koji su nakon prestanka učinka kemoterapije prve linije, u trenutku progresije, prešli ukrižano na drugu liniju kemoterapije, pokazano je da su i docetaksel i mitoksantron učinkoviti i u drugoj liniji (26). Prosječno trajanje liječenja prve linije bilo je 21 tjedan za bolesnike liječene paklitakselom, odnosno 10 tjedana za bolesnike na mitoksantronu. Bolesnici koji su, nakon progresije, s docetaksela prešli na mitoksantron imali su 9,8% sniženja razine PSA u serumu >50%, srednjeg trajanja 3,2 mjeseca i srednje preživljenje od 10 mjeseci od trenutka prelaska, a bolesnici koji su s mitoksantrona prešli na docetaksel imali su 28% sniženja razine PSA u serumu >50%, srednjeg trajanja 5,9 mjeseci i srednje preživljenje 11 mjeseci od trenutka prelaska (26). Razlika u preživljenju nije statistički značajna niti je odgovor na prvu liniju kemoterapije pretkazivao odgovor na drugu liniju (26). I drugi su autori proveli pregled literature glede druge linije kemoterapije uznapređovalog raka prostate i zaključili su da je docetaksel učinkovit u drugoj liniji nakon mitoksantrona i obratno i da je takvo liječenje korisno za bolesnike (27). Od drugih citotoksika koji se nalaze u širokoj kliničkoj uporabi samo karboplatin u drugoj liniji bilo nakon taksana bilo nakon mitoksantrona ima stanoviti koristan učinak (27).

Satraplatin je novi platinski citotoksik koji se uzima preoralno. Pokazao je učinkovitost protiv više vrsta solidnih tumora i staničnih linija rezistentnih na taksane, antracikline i druge platinske citotoksike. U EORTC 30972 randomiziranom pokusu, u koji je bilo uključeno 50 kemoterapijom neliječenih bolesnika s kastracijski neovisnim karcinomom prostate, kombinacijom satraplatina i pronizona postignuto je dvostruko dulje vrijeme bez progresije bolesti nego kombinacijom pronizona i placeba (28). Ta je razlika bila statistički

Tablica 9-2. Kemoterapijski protokoli za liječenje uznapređovalog raka prostate

Mitoksantron + Pronizon (3)	
Mitoksantron	12-14 mg/m ² iv. svaka 3 tjedna
Pronizon	10 mg p.o. na dan (2 × 5 mg)
Mitoksantron + Hidrokortizon (4)	
Mitoksantron	12-14 mg/m ² iv. svaka 3 tjedna
Hidrokortizon	40 mg p.o. na dan
Estramustin + Vinblastin (5)	
Estramustin	600 mg/m ² p.o. na dan/6 tjedana
Vinblastin	4 mg/m ² iv. 1 × tjedno
Estramustin + Etopozid + Paklitaksel (6)	
Estramustin	10 mg/kg/dan p.o. 1.-14. dan
Etopozid	50 mg/m ² /dan p.o. 1.-14. dan
Paklitaksel	135 mg/m ² iv./1 sat 2. dan
Ciklus ponoviti svaki 21. dan do 6 ciklusa	
Docetaksel + Pronizon	
Docetaksel	75 mg/m ² iv. 1. dan
Pronizon	10 mg p.o. na dan (2 × 5 mg)
Ciklus ponoviti svaki 21. dan do 10 ciklusa	

značajna. Do smanjenja razine PSA u serumu >50% došlo je u 33% bolesnika liječenih satraplatinom i u 9% bolesnika na placebo, i ta je razlika također bila statistički značajna (28). Nakon toga je proveden veliki randomizirani SPARC (Satraplatin and Prednisone Against Refractory Cancer) pokus u kojemu je istražena učinkovitost satraplatina u drugoj liniji kemoterapije, u koji je uključeno 950 bolesnika koji su već primali kemoterapiju (pretežita većina docetaksel). Prvotni je cilj bilo postići produljenje preživljenja bez znakova progresije bolesti (PFS) i produljenje ukupnoga preživljenja bolesnika liječenih satraplatinom i pronizonom u odnosu na bolesnike liječene samo pronizonom. Satraplatinom je postignuto produljenje preživljenja bez znakova aktivneta bolesti od 31% (11,1 naspram 9,7 tjedana) HR 0,69 ($p < 0,00001$) (29). U drugim ciljevima (smanjenje bola, sniženje razine PSA, regresije bolesti), također su satraplatinom postignuti statistički bolji rezultati. Nažalost, još nema rezultata glede produljenja ukupnoga preživljenja. Satraplatin se dobro podnosio i samo 5% bolesnika imalo je nehematološke toksične nuspojave 3. i 4. stupnja. Odobrenje European Medicines Agency (EMA) za široku kliničku upotrebu očekuje se uskoro.

9.3.3. **Ciljani lijekovi u liječenju metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate**

Patološka, tumorska neoangiogeneza važan je patogenetski čimbenik u rastu i metastaziranju karcinoma prostate slično kao i u drugim zloćudnim tumorima (30). Povišena koncentracija proangiogenetskih čimbenika u mokraći i serumu bolesnika s metastatskim o hormonu neovisnim karcinomom prostate povezana je s lošijim ishodom (31). Primjena antiangiogenetskih lijekova u liječenju kastracijski neovisnog karcinoma prostate mogla bi za bolesnike značiti dodatni benefit. Bevacizumabom, humaniziranim monoklonskim protutijelom protiv vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VEGF), u kombinaciji s docetakselom i estramustinom, u pokusu II. faze, postignuto je sniženje razine PSA u serumu >50% u 81% bolesnika s metastatskim o hormonu neovisnim karcinomom prostate (32, 33). Srednje vrijeme do progresije bolesti bilo je 9,7 mjeseci, a srednje preživljenje 21 mjesec (32, 33). Nakon tih rezultata, započet je randomizirani pokus III. faze (CALGB 90401) u kojem je, do sada, više od tisuću bolesnika randomizirano na liječenje docetakselom + pronizonom + bevacizumabom ili na liječenje samo kemoterapijom. Pokus je dizajniran ne bi li se dokazalo produljenje preživljenja od 3 mjeseca s 18 na 22.

Druga mogućnost antiangiogenetskog liječenja jest primjena aflibercepta (VEGF-zamka ili mamac). Aflibercept (AVE0005) je fuzijski protein koji se sastoji od segmenata ekstracelularnih domena (dijelova) receptora za vaskularni endotelijalni čimbenik rasta 1 i 2 (VEGFR-1 i VEGFR-2) koji su vezani na konstantnu regiju (Fc) ljudskog imunoglobulina Ig G1. Ima značajno veći afinitet vezanja VEGF-A nego humanizirana protutijela za taj čimbenik. Također veže i VEGF-B i placentalni čimbenik rasta 1 i 2 (PlGF-1 i -2). Zbog toga se i naziva VEGF-zamkom ili mamacem, što može biti značajna prednost u liječenju nekih stanja, primjerice malignog asitesa. Do sada je pokusima II. faze pokazao značajnu učinkovitost protiv rezistentnog karcinoma jajnika i

pluća (34). U tijeku je randomizirani klinički pokus (VENICE) u kojem je učinkovitost aflibercepta uspoređena s placebom u bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate koji primaju docetaksel i prednizon.

Atrasentan je inhibitor endotelinskog receptora (ETA) aktivacija kojeg ima važnu patogenetsku ulogu u metastatskom raku prostate, osobito u koštanim metastazama. U randomiziranom kliničkom pokusu uspoređen je u oralnoj dozi od 10 mg s placebom u liječenju bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate (36). U prvih 100 dana pokusa bolest je progredirala u više od 50% bolesnika te je pokus zatvoren u ranoj fazi. Progresija bolesti uočena je uglavnom na scintigrafijama skeleta (36). Kasnijim analizama koje su u obzir uzele samo bolesnike s koštanim metastazama pokazano je da je u tih bolesnika atrasentan bio značajno učinkovitiji od placeba u produljenju vremena do progresije bolesti (37). Sada je u tijeku randomizirani klinički pokus u kojem je uspoređen atrasentan + docetaksel s placebom + docetaksel. U pokus se uključuju bolesnici s koštanim presadnicama, a primarni je cilj postići produljenje ukupnoga preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti. Bolesnici kojima scintigrafijom skeleta bude uočena progresija nastavit će uzimati atrasentan do trenutka dok ta progresija ne bude potvrđena drugim pretragama. Također, PSA progresija ne će se smatrati ishodištem za ocjenu učinkovitosti liječenja.

Osim gore navedenih lijekova koji su pokazali značajniju kliničku djelotvornost, u liječenju metastatskog karcinoma prostate ispituje se i niz novih lijekova za koje do sada nema konačnih rezultata. U tijeku su pokusi s erlotinibom, gefitinibom, sorafenibom, sunitinibom, ZD4054 i još nekim. Valja očekivati da će i ti lijekovi pokazati značajnu kliničku učinkovitost, jer je danas evidentno da kastracijski neovisni karcinom prostate nipošto nije rezistentan i na citostatike i na moderne ciljane lijekove.

9.3.4. **Kemoterapija u liječenju lokaliziranog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate**

Nakon što je postalo očito da je kemoterapija učinkovita u liječenju metastatskog raka prostate, postavilo se pitanje može li kemoterapija primijenjena i u ranijim stadijima bolesti pridonijeti boljitku bolesnika. Provedeno je više istraživanja s kemoterapijom u ranim, nemetastatskim fazama bolesti u kojima je bolest još i osjetljiva na hormonsko liječenje. Kemoterapija je ispitana i kao adjuvantna u kombinaciji s hormonoterapijom (39) i kao neoadjuvantna također u kombinaciji s kemoterapijom (40) uz radikalnu lokoregionalnu radioterapiju. Do sada su objavljeni samo prvi rezultati tih pokusa u kojima je analizirana toksičnost i pogodnost/prihvatljivost takvog liječenja. Kemoterapiju je moguće primijeniti i kao neoadjuvantnu i adjuvantnu uz hormonoterapiju i lokoregionalno zračenje, ali pri tome se u bolesnika koji primaju kemoterapiju pojavljuje veći postotak toksičnih nuspojava o kojima valja voditi računa (39, 40). Na rezultate tih pokusa glede vremena do pojave recidiva i ukupnoga preživljenja bit će potrebno pričekati još neko vrijeme. Kemoterapija koja uključuje docetaksel primijenjena je i kao neoadjuvantna i adjuvantna, uz hormonoterapiju, i uz operativni zahvat u visokorizičnih bolesnika. Rezultati su pokazali da se kemoterapija uz operativni zahvat može primijeniti bez znatnog

povećanja toksičnosti. Prvi rezultati tih pokusa pokazali su da dolazi do stano- vitoga smanjenja tumora i patološkog sniženja stadija, kao i do sniženja razine PSA u serumu. Više je istraživanja u tijeku, ali, budući da je riječ o bolesnicima u ranim stadijima bolesti, bit će potrebno pričekati još dosta vremena da se vidi je li učinak na vrijeme do pojave recidiva i na ukupno preživljenje tih bolesnika povoljan (41).

9.3.5. Zaključak

Kombinacijom docetaksela i pronizona postiže se produljenje preživlje- nja bolesnika s o hormonu neovisnim karcinomom prostate, što dosadašnjim kombinacijama nije bilo moguće. Drugim kombinacijama citostatika postiže se samo simptomatsko olakšanje i poboljšanje kvalitete života.

Literatura

1. Tannock IF, Gospodarowitz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostate cancer with low_dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin oncol* 1989; 7:590-597.
2. Oh WK, Kantof PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current stan- dards and future prospects. *J Urol* 1998; 160:1220-1229.
3. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus predni- sone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with paliative end points (see comments). *J Clin Oncol* 1996; 14:1756- 1764.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-2513.
5. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastin versus vinblastin plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:3160-3166.
6. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposi- de and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1664-1671.
7. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen indepen- dent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1457-1462.
8. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatis hormone- refractory metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:175a(abst 696).
9. Petrylak DP. Chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23:10-13.
10. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
11. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Eng J Med* 2004; 351:1513-1520.
12. Mike S, Harrison C, Coles B, Statfurth J, Wilt TJ, Mason MD: Chemotherapy for hormo- ne-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD005247.
13. De Wit R. Shifting paradigms in prostate cancer; docetaxel plus low-dose prednisone – fi- nally an effective chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41:502-507.
14. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71(Suppl.):1098-1109.

15. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:607-615.
16. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 26(Suppl. 17):14-18.
17. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Emin Oncol* 2001; 28(Suppl 15):8-15.
18. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1273-1279.
19. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:958-967.
20. Berthold D, Pond G, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: update survival of the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl.):abstract 5005.
21. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IG. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Update survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26:242-245.
22. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6396-6403.
23. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CD et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:516-521.
24. Berthold DR, Pond GR, Roessner M et al. Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: relationships between PSA, Pain and Quality of Life Response and Survival in the Tax-327 Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2763-2767.
25. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and Endpoints of Clinical Trials for Patients with Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2). *J Clin Oncol* 2008; 26:1148-1159.
26. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. On behalf of the TAX 327 investigators Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of Oncology* 2008 19(10):1749-1753.
27. Rosenberg JE, Oh WK. What is the current status of second-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer? *Nat Clin Pract Urol* 2008; Oct 21[Epub ahead of print].
28. Sternberg CN, Welan P, Hetherington J et al. Phase III Trial of Satraplatin, an Oral Platinum plus Prednisone vs. Prednisone Alone in Patient with Hormone Refractory Prostate Cancer. *Oncology* 2005; 68:2-9.
29. Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F et al. Satraplatin(s) demonstrates significant clinical benefit for the treatment of patients with HRPc: Results of a randomized phase III trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:Abstr no 5019.
30. Weidner N, Carroll PR, Flax J et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143:401-409.
31. Bok RA, Halabi S, Fei DT et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor urine levels as predictors of outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001; 61:2533-2536.
32. Picus J, Halabi S, Rini B. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Initial results of CALGB 90006. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstr no 1578.
33. Ryan CJ, Lin AM, Small EJ. Angiogenesis inhibition plus chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer: history and rationale. *Urol Oncol* 2006; 24:250-253.
34. Results of VEGF Trap (Aflibercept) Highlighted at ASCO 2007 Annual Meeting. <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/06-02-2007/0004600364&EDATE=>
35. Aflibercept in Combination With Docetaxel in Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer (VENICE) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00519285>
36. Vogelzang NJ, Nelson JB, Schulman C, et al. Meta-analysis of Clinical Trials of Atrasentan 10 mg in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4563-4568.

37. Sleep DJ, Nelson JB, Petrylak DP, et al. Clinical benefit of atrasentan for men with metastatic hormone-refractory prostate cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 2006; 24:4630-4635.
38. Docetaxel and Prednisone With or Without Atrasentan in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer and Bone Metastases That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134056?term=atrasentan+prostate+cancer&rank=...>
39. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ et al. Phase III Multi-institutional Trial of Adjuvant Chemotherapy with Paclitaxel, Estramustine, and Oral Etoposide Combined with Long-Term Androgen Suppression Therapy and Radiotherapy Versus Long-Term Androgen suppression Plus Radiotherapy Alone for High-Risk Prostate Cancer: Preliminary Toxicity Analysis of RTOG 992-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008. Nov 4. [Epub ahead of print]
40. Kelly WK, Halabi S, Elfiky A et al. Multicenter phase 2 study of neoadjuvant paclitaxel, estramustine phosphate and carboplatin plus androgen deprivation before radiation therapy in patients with unfavorable-risk localized prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 99811. *Cancer* 2008 Nov 6. [Epub ahead of print]
41. Mezhar D., Waxman J. Early chemotherapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008 5(9):486-493.

9.4. Bifosfonati u liječenju bolesnika s rakom prostate

Nera Šarić, Antonio Juretić, Martina Bašić-Koretić, Vesna Bišof

9.4.1. Uvod

Rak prostate najčešće metastazira u kosti, a pojava koštanih metastaza, ne samo da može pogoršati prognozu bolesti nego može i značajno pogoršati kvalitetu života. Glavne posljedice koštanih metastaza jesu tzv. koštani događaji (engl. *skeletal-related event* – SRE), a to su: bol (npr. zbog razora tkiva ili pritiska na krajeve živaca), povišena razina kalcija u krvi (hiperkalcemija) sa svim svojim posljedicama koje iz toga nastaju, patološka fraktura na mjestu metastazom razorene kosti, rijetko kompresija kralježnične moždine. Sprječavanje, odgađanje ili usporavanje razvoja koštanih presadnica bitno poboljšava kvalitetu života i smanjuje vjerojatnost nepotrebnih komplikacija. Uz radioterapiju i liječenje osnovne maligne bolesti, u ovom slučaju karcinoma prostate, bifosfonati (engl. *bisphosphonates* – BP) glavna su skupina lijekova koja tomu pomaže (1-4).

9.4.2. Koštane metastaze

Razlog zbog kojeg neke vrste karcinoma, među kojima se nalazi i rak prostate, češće metastaziraju u kosti nego u druge organe, za sada nije poznat. Prema teoriji »sjemenja i tla« (engl. *seed and soil*), metastatske su stanice »posijane« ili raspršene po cijelom tijelu no samo je u »plodnom tlu«, u ovom slučaju kosti, omogućen njihov daljnji razvoj u metastaze. Kasnije su se razvile i druge teorije koje uključuju i određen, predisponirajući, genetski profil tumorskih stanica (5,6).

Iako je pregradnja kosti kontinuirani cjeloživotni proces, u području razvoja metastaza dolazi do ubrzanog metabolizma i međureakcija između zdravih stanica kosti i zloćudnih tumorskih stanica tako da se na tom mjestu kost ubrzano pregrađuje. Ako je pritom razaranje kosti s pomoću osteoklasta veće nego izgradnja kosti pomoću osteoblasta, dolazi do ograničena područja razora kosti – osteolize. U tom je dijelu kost slabija i sklonija prijelomu, koji se, budući da je riječ o prijelomu u »bolesnom« području kosti, naziva patološkim prijelomom. Ako je aktivnost osteoblasta jača od osteoklasta, stvaraju se područja »jače« koštane strukture pa se govori o osteosklerozi.

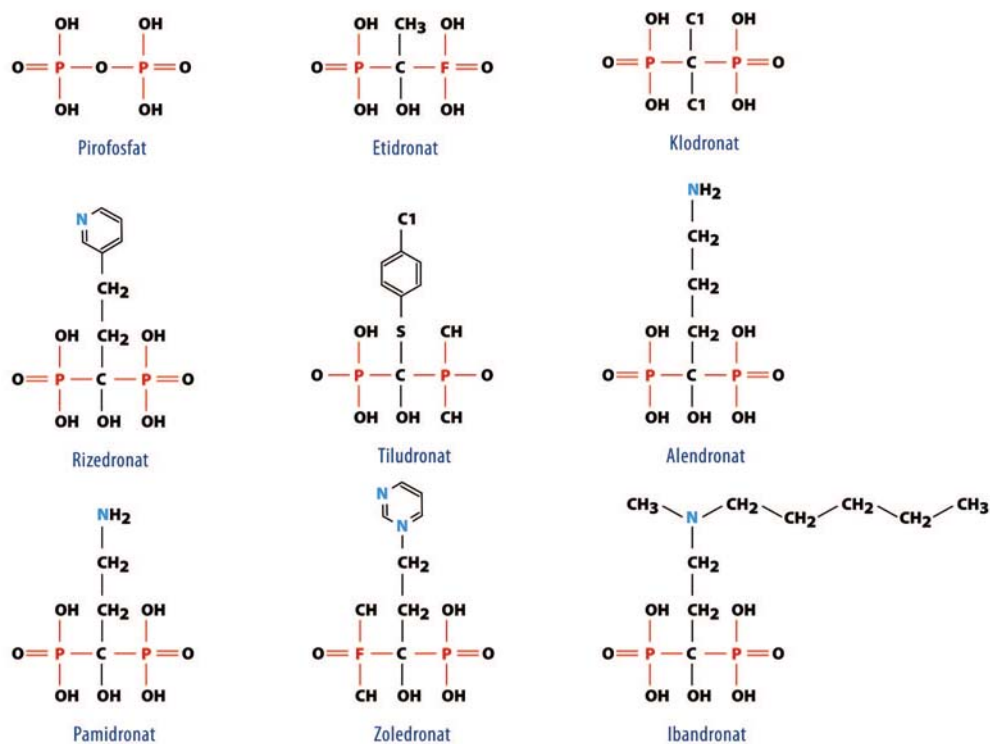
Kod karcinoma prostate često se znaju razviti osteosklerotične lezije, a pretpostavlja se da je tome moguće više uzroka. Tako npr. sekrecija osteoprotegerina (OPG) blokira stvaranje osteolitičkih lezija, interleukin-6 potiče stvaranje osteoblastičkih lezija, endotelin-1 također u pokusima na životinjama stimulira osteoblaste i inhibira osteoklaste, a nalazi se u povišenim koncentracijama u krvi bolesnika s koštanim metastazama androgen-refrakternog karcinoma prostate (1-4).

9.4.3. **Kemijski sastav i podjela bifosfonata**

Bifosfonati su kemijski stabilni derivati anorganskog pirofosfata koji se kao nusproizvod oslobađa u raznim reakcijama sinteze u organizmu i može se naći u raznim tkivima, krvi i mokraći (7). Već je prije više od 40 godina otkriveno da anorganski pirofosfat vezanjem na kristale hidroksiapatita sprječava kalcifikaciju tako da se pretpostavljalo da ima ulogu u regulaciji mineralizacije kosti. Jednako tako se i bifosfonati zahvaljujući svojoj strukturnoj sličnosti s anorganskim pirofosfatom u postraničnim grupama fosfata vežu na kristale hidroksiapatita, ponajprije na mjestima aktivne pregradnje kosti npr. u metastazama. Vezani, sprječavaju razgradnju hidroksiapatita, a time i resorpciju kosti. Nedavno su neka istraživanja upozorila i na učinak bifosfonata na ograničavanje apoptoze osteoblasta i osteocita (7,8).

Prva generacija bifosfonata (etidronat, klodronat, tiludronat) ne sadržavaju atom dušika u svojoj molekuli pa su sličniji anorganskom pirofosfatu više od ostalih generacija. Nakon što s površine kosti prijeđu u osteoklast, s pomoću aminoacil-transfer RNA sintetaze klase II (engl. *class II aminoacyl-transfer RNA synthetase*) budu ugrađeni u molekule novostvorenog adenozin trifosfata (engl. *adenosine triphosphate* – ATP). Unutarstanično nakupljanje takvih ATP analoga inhibira razne procese ovisne o ATP-u i time odvodi osteoklaste u apoptozu (7).

Druga i treća generacija bifosfonata (alendronat, rizedronat, ibandronat, pamidronat i zoledronička kiselina) sadržavaju dušik (N-BP). Zbog toga se vežu i inhibiraju aktivnost farnezil pirofosfat sintaze (engl. *farnesyl pyrophosphate synthase*), enzima koji sudjeluje u proizvodnji sterola i izoprenoidnih lipida. Time se inhibira izoprenilacija, tj. posttranslacijska modifikacija proteina važnih za funkciju osteoklasta, što dovodi do apoptoze. Taj se proces, zbog selektivnog nakupljanja bisfosfonata u kostima, zbiva samo u osteoklastima, iako je farnezil pirofosfat sintaza prisutna i u drugim stanicama sisavaca i važna za proizvodnju lipida (9-12). Prema novijim istraživanjama, ova grupa bifosfonata djeluje protiv geranilgeranilacije proteina (13).



Slika 19-7. Shematski prikaz kemijske strukture bifosfonata

Dušična ili amino-skupina povećava njihovu potentnost, tako da je npr. zoledronička kiselina 10 000 puta potentnija od etidronata. Promjenama i usavršavanjima kemijske strukture također se postigla veća antiresorptivna aktivnost bez smanjivanja mineralizacije kosti. Zoledronička kiselina inhibira adheziju tumorskih stanica na ekstracelularni matriks, invaziju i angiogenezu¹⁴. Također pokazuje sinergističku antitumorsku aktivnost u kombinaciji s raznim drugim citostaticima kao što su npr. docetaksel, paklitaksel, gemcitabin i doksorubicin (15-20).

Od ostalih načina antitumorskoga djelovanja bifosfonata mogući su ovi: inhibicija angiogeneze (putem smanjenja razine cirkulirajućega vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), imunostimulirajući učinak (putem indukcije $\gamma\delta$ T-stanične proliferacije) ili redukcija diseminiranih tumorskih stanica u koštanoj srži (21).

9.4.3.1. Farmakokinetika

Kao skupina, bifosfonati su vrlo hidrofilni, zbog čega se slabije resorbiraju iz probavnoga trakta nakon peroralne primjene (manje od 1% uzete doze). Nadalje, samo 50% apsorbirane doze ostaje u kostima, dok se ostatak izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Stoga se peroralni bifosfonati moraju uzimati na prazan želudac, odnosno bar 1-2 sata nakon ili bar 1 sat prije jela, a kod ibandronata u stojećem položaju bar tijekom 60 minuta. Noviji prepa-

rati omogućuju rjeđe peroralno uzimanje – tjedno (alendronat, rizendronat) ili čak mjesečno (ibandronat ili rizendronat). Količina bifosfonata zadržana u kostima ovisi o više čimbenika; bubrežna funkcija, stupanj pregradnje kosti (engl. *prevalent rate of bone turnover*), raspoloživost veznih mjesta. Stoga se količina zadržanog lijeka vrlo razlikuje među bolesnicima kao i tijekom bolesti u istog bolesnika (22).

9.4.3.2. Bifosfonati u karcinomu prostate

Općenito, bifosfonati sprječavaju, smanjuju učestalost i odgađaju pojavu komplikacija kostiju vezanih uz zloćudnu bolest (engl. *cancer-related skeletal complications*). U bolesnika s karcinomom prostate, bifosfonati se mogu davati preventivno radi sprječavanja razvoja osteoporoze i smanjenja gustoće koštanih minerala zbog primjene hormonske terapije (androgen-potiskujuće liječenje, engl. *androgen-deprivation therapy – ADT*) ili kod već nastalih koštanih metastaza radi sprječavanja komplikacija ili smanjenja simptoma.

9.4.3.3. Bifosfonati u nemetastatskog karcinoma prostate

Primjena LHRH agonista i antagonista kao i druge antiandrogene terapije, a zbog smanjenog učinka testosterona na IGF i osteoblaste kao i smanjenog pretvaranja testosterona u estrogen, dovodi do smanjene gustoće kosti i povećanog rizika od frakture (rizik od frakture tijekom 5 godina je 19,4% u bolesnika s ADT-om, a 12,6% u onih koji ne uzimaju ADT, $p < 0,001$) (23, 24).

Ostali rizični čimbenici koji tomu pridonose jesu: osteoporoza u obiteljskoj anamnezi, mala tjelesna težina, ranije frakture u anamnezi, uzimanje alkohola, glukokortikoida, pušenje cigareta, niska razina vitamina D i sl.

Zato se u svih bolesnika na antiandrogenoj terapiji preporučuje učiniti denzitometriju na početku liječenja, kao što se preporučuje i uzimanje kalcija (500 mg) i vitamina D (400 IU) uz umjereno vježbanje, smanjeno uzimanje kofeina i alkohola, kao i prestanak pušenja, a uzimanje bifosfonata u slučaju dokazane osteoporoze ili metastaza u kostima (pamidronat, zoledronička kiselina) (25-27).

Pamidronat u dozi od 60 mg iv. svaka 3 mjeseca može uspješno održati, a peroralni alendronat (70 mg jednom tjedno) i poboljšati, mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density – BMD*) u bolesnika koji uzimaju ADT (28, 29). No, najbolji učinak ipak pokazuje u brojnim istraživanjima zoledronička kiselina u dozi od 4 mg iv. jednom svaka tri mjeseca. Ona povećava koštanu gustoću čak i nakon samo jedne iv. primjene. Jednom godišnje primijenjena zoledronička kiselina može imati slične rezultate kao i češća primjena (30-33). U novije vrijeme dokazana je i korisnost peroralne primjene rizedronata u dozi 2,5 mg na dan (34).

9.4.3.4. Bifosfonati u metastatskog karcinoma prostate

Za razliku od karcinoma dojke, etidronat, klodronat i pamidronat nisu pokazali statistički značajno kliničko poboljšanje kod metastatskog karcinoma prostate (35-41) (tabl. 9-3.). Samo zoledronička kiselina značajno smanjuje učestalost koštanih događaja (SRE) za 36% ($P = 0,002$) i odgađa prvu SRE

Tablica 9-3. Istraživanja primjene bifosfonata kod metastaskog karcinoma prostate

BP	Autor	Doza	Statistički značajan rezultat
CLO	Elomaa i sur. (35)	3,2 g/d (1. mjesec) 1,6 g/d (p. o.)	nema
CLO	Dearnaley i sur. (36)	2 080 mg/d	nema
CLO	Ernst i sur. (37)	1 500 mg/d	nema
ETI	Smith (38)	2 × 200 mg/d	nema
IBA	Heidenreich (39,40)	6 mg/4 tj. (iv.)	smanjenje boli ($P < 0,001$)*
PAM	Small i sur. (41)	90 mg/3 tj. (iv.)	nema
ZOL	Saad i sur. (42)	4 mg/3 tj.	smanjena učestalost SRE za 36% ($P = 0,002$) i odgođena prva SRE za više od 5 mjeseci ($P = 0,009$) u usporedbi s placebom

BP – bifosfonat, CLO – klodronat, ETI – etidronat, IBA – ibandronat, PAM – pamidronat, ZOL – zoledronička kiselina, SRE – koštani događaj

* Napomena: nerandomizirana studija

za više od 5 mjeseci ($P = 0,009$) u usporedbi s placebom (42-44). Zoledronička kiselina također značajno smanjuje bol u kostima u usporedbi s placebom (45). Najveći je uspjeh primjene zoledroničke kiseline u bolesnika u kojih se još nije razvila bol, tako da ne treba čekati s primjenom zoledroničke kiseline do razvoja simptoma⁴⁶.

9.4.3.5. Doze, duljina primjene i praćenje

Liječenje bifosfonatima treba započeti što prije, najbolje odmah nakon postavljanja dijagnoze metastaza u kostima, čak i ako su one asimptomatske (47). Doza lijeka ovisi o funkciji bubrega, tako da se pri blagim do umjerenim oštećenjima bubrega (klirens kreatinina 30–60 mL/min) preporučuje manja doza klodronata i zoledroničke kiseline, odnosno duža infuzija pamidronata. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije za vrijeme liječenja bifosfonatima, preporučuje se zaustavljanje liječenja i nastavak tek kada se kreatinin u serumu vrati unutar 10% bazalnih vrijednosti. Ako se bubrežna funkcija ne oporavi, može se eventualno nastaviti liječenje uz smanjenje doze ili produženje vremena infuzije i redovno praćenje bolesnika. Prekidanje liječenja bifosfonatima preporučuje se samo u bolesnika koji to liječenje ne podnose.

Liječenje zoledroničkom kiselinom kontraindicirano je u bolesnika s težom bubrežnom disfunkcijom (kreatinin u serumu $> 265 \mu\text{mol/L}$ $> 3,0 \text{ mg/dL}$, klirens kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$). Liječenje traje bar dvije godine. Ako se pojavio SRE, nastavak primjene zoledroničke kiseline i dulje od dvije godine smanjuje rizik od daljnjih SRE, ali može povećati rizik od nuspojava (43). Stoga se prema preporukama Američkog udruženja kliničkih onkologa (ASCO – American Society of Clinical Oncology) i Klinike Mayo savjetuje ograničavanje primjene bifosfonata na dvije godine u bolesnika s odgovorom ili stabilnom bolesti (48-50).

U tijeku je multicentrično, prospektivno istraživanje o sigurnosti i učinku dugotrajne primjene zoledroničke kiseline dulje od dvije godine u bolesnika sa solidnim i hematološkim zloćudnim bolestima – LOTUZ (LONG-Term Use of Zometa) (51). Prema nekim istraživanjima, razina CTX-I (karboksitermi-

nalan umreženi telopeptid) u serumu viša od 150 pg/mL upućuje na minimalan rizik od razvoja osteonekroze čeljusti kao jedne od težih nuspojava primjene bifosfonata (52). Unatoč tomu, zbog varijabilnosti razina koštanih markera u krvi zbog raznih čimbenika, praćenje učinka liječenja putem koštanih markera ne preporučuje se u kliničkoj svakodnevici⁵³. U starijih se bolesnika preporučuje monitoriranje kirensa kreatinina, kao i odgovarajuća hidracija (54).

9.4.3.6. Nuspojave bifosfonata

Hipokalcemija se češće pojavljuje kod prve generacije bifosfonata i malokad je simptomatska, a može se spriječiti odgovarajućom nadoknadom kalcija i vitamina D3 od početka liječenja. Od ostalih čimbenika koji pridonose pojavi hipokalcemije jesu prethodni neprepoznati hipoparatiroidizam, oštećena funkcija bubrega ili hipovitaminoza D. Stoga se preporučuje, osobito u starijih bolesnika, nadoknada vitamina D i kalcija (1 000 mg/dan kalcija u mlađih od 65 godina, a 1 500 mg/dan u starijih od 65 godina) (55).

Prolazno pojačavanje koštane boli može se pojaviti u bolesnika s izraženom resorpcijom kosti. U 15–30% bolesnika mogu se pojaviti prolazne reakcije akutne faze (engl. *acute-phase reactions*) s febrilnošću i mialgijom, glavoboljom i simptomima sličnim influenci. Simptomi se obično pojavljuju nakon prve infuzije N-BP, i najači su nakon 24–48 sati. Zbog toga ne treba prekidati liječenje, nego se može preventivno davati paracetamol ili ibuprofen. Nefrotoksičnost praćena porastom vrijednosti kreatinina u serumu i potencijalnom akutnom tubularnom nekrozom, može se nešto češće pojaviti kod zoledroničke kiseline i etidronata, najvjerojatnije zbog njihovog lokalnog nakupljanja u bubregu (42,56). Stoga se ne preporučuje kombinacija bifosfonata s nefrotoksičnim lijekovima i citostaticima. Budući da nefrotoksičnost ovisi o maksimalnoj koncentraciji lijeka, važno je prije intravenske primjene bifosfonata dobro rehidrirati bolesnika i strogo se držati preporuka proizvođača o duljini trajanja infuzije (47,50,56,57).

Gastrointestinalni simptomi kod peroralne primjene uključuju blagu iritaciju želuca, erozije i proljev, malokad ulkuse, perforaciju i strikture. Teže su nuspojave rijetke kod tjedne peroralne primjene. Kod intravenske primjene može se pojaviti lokalna reakcija na mjestu injekcije (flebitis, bol, lokalno otjecanje i ulceracija). Malokad se pojavljuju upale očiju (konjunktivitis, uveitis, episkleritis, skleritis) koje se mogu pojaviti i nakon peroralne i nakon intravenske primjene i obično se povuku unutar 1–2 tjedna od prestanka terapije. Kod intravenske primjene zoledroničke kiseline (moguće i alendronata) primijećena je statistički značajna veća učestalost pojave fibrilacije atrijske, za sada još nepoznata uzroka (58).

Rijetka, ali teška nuspojava jest osteonekroza čeljusti, češće viđena kod primjene potentnijih bifosfonata (pamidronat, zoledronička kiselina, ibandronat), uglavnom kod multiplog mijeloma ili karcinoma dojke (59–61). Njezina je incidencija oko 1 na 10 000 do 1 na 100 000 u bolesnika na peroralnoj terapiji bifosfonatima, odnosno 1 na 10 do 1 na 100 onkoloških bolesnika. Prema definiciji, osteonekroza čeljusti je prezistentna izloženost kosti u usnoj šupljini, unatoč odgovarajućem liječenju tijekom 8 mjeseci, bez dokaza lokalnoga zloćudnog procesa i bez prethodne radioterapije zahvaćenog područja. Razlog toj nuspojavi nije u potpunosti jasan, vjerojatno je multifaktorijsan i

povezan s mikroorganizmima iz roda *Actinomyces*, kao i patološkim promjenama u području kosti i liječničkim intervencijama u tom dijelu jer se oko 80% slučajeva pojavljuje nakon dentoalveolarnoga kirurškog zahvata. Drugi su rizični čimbenici kemoterapija, glukokortikosteroidi, talidomid (62,63).

Stoga, da bi se spriječila pojava ove nuspojave, preporučuje se stomatološki pregled i liječenje provesti prije započinjanja terapije bifosfonatima. Za vrijeme terapije potrebno je održavati dobru higijenu usne šupljine uz ispiranje otopinama klorheksidina i prilagodbu zubne proteze ako se upotrebljava. Ukoliko se pojave znakovi infekcije, treba provesti liječenje, a u slučaju potrebe za invazivnim postupkom odabrati onaj koji je najmanje traumatski. U tom se slučaju do oporavka od operativnog zahvata na čeljusti, odnosno do potpunog cijeljenja sluznice usne šupljine, može privremeno zaustaviti liječenje bifosfonatima. Preventivni postupci mogu smanjiti incidenciju osteonekroze čeljusti u bolesnika sa solidnim tumorima s 3,2 na 1,3% (64,65). Također se savjetuje rjeđa aplikacija bifosfonata (npr. svaka tri mjeseca), iako nema dokaza o učinkovitosti takvoga pristupa na pojavu osteonekroze čeljusti (66).

9.4.4. **Zaključak**

Prema provedenim kliničkim istraživanjima, preporučuje se primjena amino-bifosfonata u bolesnika s metastazama kostiju od karcinoma dojke, a zoledroničke kiseline u bolesnika s drugim primarnim solidnim tumorima, uključujući i karcinom prostate. Moguća je i preventivna primjena bifosfonata u bolesnika na liječenju hormonoterapijom ili kemoterapijom zbog koje može doći do razvoja osteoporoze ili osteopenije (47,50,67-69).

U bolesnika s hormon refraktornim karcinomom prostate preporučuje se primjena zoledroničke kiseline i preventivno zbog smanjenja morbiditeta i poboljšanja kvalitete života. Treba razmotriti i primjenu kalcija i vitamina D₃ od početka liječenja bifosfonatima. Preporučuje se intravenska primjena, osim u bolesnika koji ne mogu ili ne trebaju redovno bolničko liječenje. Dozu bifosfonata treba prilagoditi funkciji bubrega, a obvezno je određivanje klirensa kreatinina prije primjene bifosfonata te praćenje tijekom liječenja, kao i odgovarajuća hidracija prije primjene samog lijeka. Također je potrebno učiniti stomatološki pregled prije početka redovne intravenske primjene svaka 3–4 tj., kao i poduzeti odgovarajuće mjere za sprječavanje osteonekroze čeljusti. Zbog stalnog rizika od pojave SRE, preporučena duljina trajanja liječenja bifosfonatima najmanje je dvije godine, čak i u slučaju pojave SRE. Produljenje liječenja na više od dvije godine ovisi o procjeni individualnog rizika za svakoga pojedinačnog bolesnika. Prolazne reakcije akutne faze nisu razlog za prekidanje liječenja i mogu se spriječiti preventivnim davanjem paracetamola ili ibuprofena. U slučaju oštećene bubrežne funkcije u bolesnika koji primaju bifosfonate intravenski, potrebno je prilagoditi dozu ili dužinu infuzije prema preporukama proizvođača lijeka. Kod peroralne primjene lijeka važno je uputiti bolesnika kako se uzima lijek i kako spriječiti pojavu gastrointestinalnih nuspojava. U slučaju pojave osteonekroze čeljusti potrebna je individualna procjena o korisnosti i riziku od nastavka ili privremenog prekida liječenja bifosfonatima (47, 50, 67-69).

Literatura

1. Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61:2602–8.
2. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, Simons JW. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995; 1:944–9.
3. Chiao JW, Moonga BS, Yang YM, Kancharla R, Mittelman A, Wu-Wong JR, Ahmed T. Endothelin-1 from prostate cancer cells is enhanced by bone contact which blocks osteoclastic bone resorption. *Br J Cancer* 2000; 83:360–5.
4. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:207–24.
5. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:285–93.
6. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:274–84.
7. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:367–401.
8. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005; 280:7317–25.
9. Dunford JE, Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:235–42.
10. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as anti-osteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:7829–34.
11. Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279:509–14.
12. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13:581–589.
13. Goffinet M, Thoulouzan M, Pradines A, Lajoie-Mazenc I, Weinbaum C, Faye JC, Séronie-Vivien S. Zoledronic acid treatment impairs protein geranyl-geranylation for biological effects in prostatic cells. *BMC Cancer* 2006; 6:60.
14. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004; 9(Suppl 4):3–13.
15. Ullén A, Lennartsson L, Harmenberg U, Hjelm-Eriksson M, Kälkner KM, Lennernäs B, Nilsson S. Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* 2005; 44:644–50.
16. Bertelli G, Heouaine A, Arena G, Botto A, Garrone O, Colantonio I, Ocelli M, Fea E, Giubergia S, Merlano M. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:46–51.
17. Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, Rostami-H A, Croucher PI. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; 84:1126–34.
18. Neville-Webbe HL, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumor Biol* 2006; 27:92–103.
19. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 113:364–71.
20. Vogt U, Bielawski KP, Bosse U, Schlotter CM. Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep* 2004; 12:1109–14.
21. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:453–75.

22. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonate: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:551-70.
23. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154-64.
24. Polascik TJ. Bone health in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: The role of bisphosphonates. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11:13-9.
25. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2004; 100:892-9.
26. Higano C. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am* 2004; 31:331-52.
27. Brufsky AM. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives. *The Oncologist* 2008; 13:187-95.
28. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948-55.
29. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:416-24.
30. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-12.
31. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006; 176:972-8.
32. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, Tran DN, Warsi GM, Lacerna LV. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5:271-7.
33. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1038-42.
34. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, Kanbe N, Kitahara S, Yoshida K. Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol*. 2007; 14:1071-5.
35. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M, Jauhiainen K, Ala-Opas M, Roos L, Seppänen J. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992; 24:159-66.
36. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, Thompson PM, Moffat LE, Naylor SL, Parmar MK; Mrc Pr05 Collaborators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1300-11.
37. Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:319-6.
38. Smith JA, Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: Results of a randomized, prospective, doubleblind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989; 141:85-7.
39. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5:231-5.
40. Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 2004; 31:67-72.
41. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4277-84.
42. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized,

- placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458–68.
43. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:879-82.
 44. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int* 2005; 96:964–9.
 45. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4:31-7.
 46. Saad F. Bisphosphonates can prevent skeletal complications of malignant bone disease from prostate cancer and renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007; 6:683–8.
 47. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19:420-32.
 48. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3719–36.
 49. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1047–53.
 50. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orłowski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464–72.
 51. Wildiers H, Duck L, Delforge M, **Doyen C, Lefever A, Wouters C, MacDonald K, Abraham I.** Baseline characteristics, prior bisphosphonate (BPH) therapy (Rx), and clinical parameters of patients in LOTUZ, a prospective pharmacoepidemiological study of long-term zoledronic acid (ZOL) treatment (>2 years) in patients (pts) with solid and hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008:20597.
 52. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397–410.
 53. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: Part I: Biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26:97–122.
 54. Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, Saad F, Smith MR. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3361-7.
 55. National Institutes of Health. Optimal calcium intake. NIH Consensus Statement. 1994; 12(4):1-31. <http://consensus.nih.gov/1994/1994OptimalCalcium097html.htm>. Accessed March 23rd, 2009.
 56. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999; 21:389-406.
 57. von Moos R, Thürlimann B, Caspar CB, Inauen R, Greil R, Schütz F, Flores L, Bergstrom B, Schmieding K, Pecherstorfer M. Renal safety of intravenous ibandronate 6 mg infused over 15 or 60 minutes in patients with breast cancer and bone metastases: a randomized, open-label study. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007:1114.
 58. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:1809-22.

59. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006; 17:1197-204.
60. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102:433-41.
61. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33:395-403.
62. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
63. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:315-22.
64. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005; 136:1658-68.
65. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20:137-45.
66. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1047-53.
67. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist* 2009; 14:181-91.
68. Drake TM, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1032-45.
69. Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6:163-74.

Kratice

ADT	androgen-potiskujuće liječenje (engl. <i>androgen-deprivation therapy</i>)	N-BP	bifosfonati koji sadržavaju dušik
ATP	adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i>)	OPG	osteoprotegerin
BMT	mineralna gustoća kostiju (engl. <i>bone mineral density</i>)	RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
BP	bifosfonati (engl. <i>bisphosphonates</i>)	SRE	koštani događaj (engl. <i>skeletal-related event</i>)
IGF	faktor rasta sličan inzulinu (engl. <i>insulin-like growth factor</i>)	VEGF	vaskularni endotelijalni faktor rasta (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
LHRH	hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)		

9.5. Rizik od tromboembolijskih komplikacija kod raka prostate

Torbjörn K. Nilsson, Örebro (Švedska)

9.5.1. Uvod

Još kao student medicine čuo sam od jednog od naših predavača kako za bolesnika koji je bio upravo primljen na njegov odjel zbog moždanog udara kaže: »Ovom je pacijentu ustanovljen rak prostate. Bolesnici s rakom prostate najčešće umiru od infarkta miokarda.« Bilo je to potkraj sedamdesetih. No, kada sam nakon dvadeset godina, 1999., istraživao literaturu, otkrio sam na svoje iznenađenje kako se u međuvremenu malo pisalo o tromboembolijskim komplikacijama kod raka prostate, pa nisam mogao napisati nikakav prikaz literature o toj temi. Vrativši se na istu temu ponovno nakon više od deset godina, ustanovio sam da se ovo područje brzo razvijalo, uglavnom tijekom proteklih nekoliko godina te mi se čini da je možda ovo pravo vrijeme za kritičku analizu postignutoga.

9.5.2. Metoda

Pretraživao sam PubMed (u rujnu 2008.) upisavši niz »prostate cancer AND tromboembolizam« (rak prostate I tromboembolija) i dobio 114 rezultata. Mnoge od njih nisam dalje analizirao stoga što se radilo o izvještajima o slučajevima pojedinačnih bolesnika, nedostupnim časopisima, radovima koji nisu bili na engleskom jeziku itd. Za sustavan pregled i analizu ostala su 43 rada. Dodatno pretraživanje za niz »prostate cancer AND stroke« (rak prostate I moždani udar) obavio sam ciljajući na radove koji se bave moždanim udarom. Od 116 rezultata dva su bila donekle relevantna, pa sam ih uključio u analizu.

9.5.3. Pregled

Gotovo svi od 43 rada koji obrađuju određeni aspekt tromboembolije kod raka prostate mogli bi se svrstati u jednu od sljedećih četiriju tematskih skupina:

- tromboembolija nakon liječenja estrogenom – 7 radova
- tromboembolija nakon radikalne retropubične operacije – 16 radova
- epidemiološka istraživanja tromboembolije u neliječenih bolesnika – 8 radova
- istraživanja biomarkera koagulacije, fibrinolize i funkcije trombocita – 11 radova.

Zanimljivo je da polovina istraživanja estrogena datira iz sedamdesetih godina te da se njihov broj nakon toga postupno smanjuje, dok se istraživanja retropubičnih operacija pojavljuju u osamdesetima, a važne se studije objavljuju sve do danas. Epidemiološka istraživanja u današnjemu smislu riječi pojavljuju se tek u devedesetima i u početku su često povezivana s tada popularnim ter-

minom »okultni rak«. Većina tih studija pojavila se nakon godine 2004. i stoga su vrlo recentne. Istraživanja biomarkera trombotičnih čimbenika rizika za rak prostate pojavljuju se bez jasnih metodoloških ili vremenskih trendova od osamdesetih godina prošloga stoljeća.

9.5.4. **Tromboembolija nakon liječenja estrogenom ili citotoksičnim lijekovima**

Gotovo pola istraživanja provedeno je u skandinavskim zemljama, počevši od sedamdesetih godina. Sotanieme i Kontture (1) opisuju promjene razine lipida nakon liječenja dietilstilbestrol difosfatom (DES) i poliestradiol fosfatom (PES). Razina triglicerida, ali ne i razina kolesterola u serumu povećala se tijekom liječenja DES-om, ali ne i tijekom liječenja PES-om. Skupina bolesnika u kojih su nastale tromboembolijske komplikacije (48%) imala je znatno više razine triglicerida od bolesnika koji nisu imali takve komplikacije. Hedlund i suradnici (2) usporedili su učestalost kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika liječenih estramucin fosfatom i onih liječenih etinil estradiolom i utvrdili kako je incidencija tromboembolije uvelike povezana s anamnezom ranijih kardiovaskularnih bolesti. Radiša Tomić je 1986. u svojoj studiji iz Umeå (3) utvrdio kako etinil estradiol u kombinaciji s poliestradiol fosfatom povećava mogućnost tromboembolijskih komplikacija u usporedbi s liječenjem u kojemu se rabi samo etinil estradiol. Iste je godine jedno švedsko istraživanje provedeno u više centara (4) pokazalo da su estrogeni (poliestradiol fosfat, etinil estradiol ili estramustin fosfat), koji su ponuđeni kao palijativno liječenje bolesnicima s negeneraliziranim rakom prostate, pokazali visoku incidenciju ozbiljnih tromboembolijskih komplikacija, uključujući ishemičnu bolest srca, srčanu dekompenzaciju, cerebrarnu ishemiju i vensku tromboemboliju. Stoga se, iako su oralni estrogeni bili učinkoviti pri liječenju raka prostate, uglavnom odustalo od njihove primjene jer su povećavali rizik od tromboembolije i kardiovaskularnih epizoda. Nedavno je, međutim, utvrđena efektivna tumorska reakcija na transdermalni estradiol uz zanemarivo negativne vaskularne epizode.?? It was suggested?? Pretpostavlja se?? Upućuje se (5) kako transdermalni estradiol zapravo štiti od tromboembolije, jer je primijećeno sniženje razine protrombinskih fragmenata F1+F2, fibrinogena i D-Dimera tijekom liječenja predstavljaju normalizaciju povišenih razina prokoagulacijske aktivnosti na vrijednosti u fiziološkom rasponu.

Istraživanjem rađenim na temelju registra bolesnika s bazom podataka (6) iz 2007. utvrđeno je da je rizik od venske tromboembolije u muškaraca liječenih antiandrogenim steroidnim diproteron acetatom u usporedbi s bolesnicima liječenima?? luteinizing hormone releasing hormone analogue?? (LHRH) ili orhidektomijom, OR 5,2 (95% CI 3,1-8,8). Nije moguće isključiti zabune zbog težine bolesti, jer su izbor postupaka i hitnost liječenja djelomično vezani uz različite stupnjeve težine bolesti.

Metaanalizom 23 ranija istraživanja (7), napravljenom 2004. godine kako bi se ustanovila stopa tromboembolije i utvrdili čimbenici pojave tromboembolije u bolesnika s hormonski neosjetljivim rakom prostate koji su liječeni estramustin fosfatom utvrđeno je da je ukupni rizik od tromboembolije bio 0,07 (interval pouzdanosti 95% [95% CI], 0,05-0,11), rizik od duboke venske

tromboze bio je 0,06 (95% CI, 0,04-0,09), a rizik od drugih oblika tromboembolije bio je < 0,01. Nije ustanovljeno da su dob i razine PSA u serumu povezane s ukupnim rizikom od tromboembolije.

Prema tome, istraživanja na oboljelima koji su liječeni estrogenom pokazuju da je rizik od tromboembolijskih komplikacija pri raku prostate veći kod ovog modaliteta liječenja, možda zbog povećanja razine triglicerida i aktiviranja protrombiotskih putova u sustavu koagulacije. I liječenje citotoksinima vezuje se uz povećani rizik od tromboembolije. Transdermalni estrogen zanimljiva je novina koja se predlaže kao terapija koja u manjoj mjeri uzrokuje tromboemboliju.

Ovakva istraživanja, naravno, ne daju dovoljno obavijesti o rizicima od tromboembolije kod raka prostate *per se* u usporedbi s ispitanicima koji nisu oboljeli od raka iz iste dobne skupine.

9.5.5. Tromboembolija nakon radikalne retropubične kirurgije

Godine 1966. jedno dansko istraživanje (8) upućuje na to da je kod operacije prostate potrebno dati poslijeoperativnu profilaksu protiv tromboembolijskih komplikacija. U studiji o prijeoperativnoj primjeni mini heparina iz 1981. (9) utvrđeno je da ovaj lijek ne smanjuje morbiditet i mortalitet vezan uz klinički poslijeoperativnu pojavu tromboembolije. Treba imati u vidu kako je broj evidentiranih epizoda bio iznimno mali.

Nakon toga se nekoliko istraživanja bavilo prevalencijom tromboembolijskih i drugih komplikacija nakon radikalne prostatektomije. Sommerkamp (10) zastupa stajalište da heparin ne treba upotrebljavati prijeoperativno jer on uzrokuje povećanje broja hematoma i formiranje limfokela, ali dopušta da bi to moglo dovesti do veće incidencije tromboembolije. Livne i suradnici (11) uspoređuju incidenciju tromboembolijskih komplikacija između prostatektomije s disekcijom limfnih čvorova i same disekcije limfnih čvorova te utvrđuje da je odnos ranih komplikacija 35% prema 27%. Hautmann i suradnici (12) iz svojega su velikog niza pacijenata ($n = 418$) dobili dosta različite vrijednosti: tri su bolesnika nakon kirurškog zahvata umrla od infarkta miokarda, a dva od plućne embolije, dok je tromboembolija zamijećena u 2,6% oboljelih. Weldon i suradnici (13) izvještavaju da se venska tromboembolija pojavila u 1% bolesnika. U japanskom istraživanju (14) izvještava se o stopi od 0,3% pulmonarne tromboembolije. Drugim je istraživanjem utvrđeno kako su smrti koje nisu bile vezane uz rak u velikoj mjeri bile vezane uz prijeoperativnu procjenu kardiopulmonarnog rizika; budući da uzroci bolesti nisu navedeni, nije moguće ocijeniti udio tromboembolije (15).

U talijanskom nizu od 685 uroloških bolesnika, većina kojih je operirana endoskopski, zabilježeno je 6 slučajeva pulmonarne tromboembolije, od toga tri fatalna (16). Autori su zaključili kako je venska tromboembolija još uvijek ozbiljna komplikacija i ostaje najčešći uzrok smrti nakon operacije urološkog raka. Musch i suradnici (17) usporedili su stopu tromboembolije u pacijenata operiranih s pelvičnom limfadenektomijom i bez nje i ustanovili kako su od 1 227 bolesnika osmorica doživjela tromboembolijske epizode, dvojica plućne embolije, a šestorica duboke venske tromboze. Međutim, oni pišu i o 18 boles-

nika koji nisu imali limfokete, »pa nisu bili uključeni u broj komplikacija koje se mogu jednoznačno pripisati PLA??«, 19 bolesnika imalo je tromboembolijske epizode, od čega šestorica plućnu emboliju, a 13 njih duboku vensku trombozu!

U veliko međunarodno istraživanje bio je uključen 5 951 bolesnik u kojih je kirurški zahvat obavljen laparoskopski (18). Samo 31 (0,5%) pacijent imao je simptomatsku vensku tromboemboliju, od čega su četvorica imala plućnu emboliju bez duboke venske tromboze, a petorica i plućnu emboliju i duboku vensku trombozu. Autori su zaključili kako je incidencija simptomatske venske tromboembolije nakon radikalne laparoskopske prostatektomije niska i ne zahtijeva heparinsku profilaksu u svih bolesnika, posebno u onih koji nemaju čimbenike rizika od pojave venske tromboembolije. U svojem uvodniku u kojemu komentira rad Soloway (19) postavlja pitanje je li rutinska farmakološka profilaksa (heparinom) protiv tromboembolije potrebna, a odgovor je negativan. On primjećuje kako se tromboembolija češće spominje u starijim nego u novijim studijama, što znači da su se operativne tehnike mogle razviti u tolikoj mjeri da je pojava komplikacija toliko rijetka da ne zahtijeva rutinsku profilaksu. Heparin se može sačuvati za skupine posebno visokorizičnih bolesnika.

Transuretralna resekcija u bolesnika koji oralnu antikoagulacijsku terapiju primaju cijeli život obavljena je nakon što je uzimanje lijeka prekinuto na 3 dana prije operacije (20). Među 11 bolesnika nakon kirurškog zahvata obuhvaćenih ovim istraživanjem nije došlo do tromboembolijskih epizoda.

Varijable komorbiditeta (klasifikacija American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS, klasifikacija srčane insuficijencije New York Heart Association, NYHA, klasifikacija angine pectoris Canadian Cardiovascular Society, CCS, visina, težina, indeks tjelesne mase, BMI, te broj popratnih,??NCD) obrađene su u radu iz 2001. (21) u kojemu je pokazano da postoji neznajčajno kretanje prema višem komorbiditetu u bolesnika koji su imali prijeoperativne kardiovaskularne komplikacije, ali je pojedinačna predvidiva vrijednost komorbiditeta izgledala niska.

Ova istraživanja do sada upućuju na to da nakon radikalne operacije prostate raste rizik od tromboembolijskih komplikacija, ali se danas, uz nove kirurške i anestetičke tehnike, taj rizik može znatno smanjiti, i to do točke u kojoj je upitno je li mudro odrediti heparinsku profilaksu.

Međutim, nijedno od navedenih istraživanja nije se dotaknulo pitanja povećanog rizika od tromboembolije kod operacije žlijezde prostate. Mehanizmi koji time upravljaju ostaju nepoznati. Stoga ćemo se pozabaviti drugim vrstama istraživanja ne bismo li rasvijetlili ovaj problem.

9.5.6. **Epidemiologija tromboembolije u ispitanika s??overt ili okultnim rakom prostate**

Prvo se istraživanje iz 1974. nije bavilo posebno rakom prostate, ali ga je izdvojilo kao jednu od najčešćih bolesti u ispitanika s trombotičnom epizodom (22).

Oefelein i suradnici napravili su 1998. retrospektivno istraživanje dokumentacije o 209 oboljelih od raka prostate, a za kontrastnu grupu uzeli su 350 bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (23). Isključeni su bolesnici u

kojih je ustanovljen rizični čimbenik. Među oboljelima od raka prostate 5,7% njih imalo je tromboemboliju koja je prethodila dijagnozi raka, dok je taj postotak u pacijenata s benignom hiperplazijom prostate iznosio samo 1,1%, uz relativni omjer rizika $RR = 5,0$. Vrijeme koje je proteklo između tromboembolijske epizode i naknadne dijagnoze raka prostate iznosilo je čak 10,3 godina, što upućuje na to da je stanje hiperkoagulabilnosti prisutno najmanje desetljeće prije kliničkoga prikaza raka prostate.

White i suradnici (24) ograničili su se na traženje veze u razdoblju od jedne godine prije dijagnosticiranja raka (svih tipova) i izvijestili o niskoj prevalenciji od 0,11% u tom vremenskom okviru. Standardizirani omjer incidencije iznosio je 1,3 za sve vrste raka, a za podskupinu s rakom prostate bio je 0,9 (95% CI 0,7-1,2), što znači da je insignifikantan. Stoga je moguće da je izabrano razdoblje prekratko da bi se u njemu pokazala neka tipfelera, ne mogu shvatiti značenje tromboembolija kod okultnog raka prostate. Ono što je u ovoj studiji zanimljivo jest da je kod metastatskih rakova vidljiv eksponencijalni porast incidencije tromboembolije tijekom zadnja dva mjeseca prije dijagnosticiranja raka, dok je kod nemetastatskih rakova zamijećen linearni porast slučajeva u vremenu do dijagnoze prije dijagnoze cases over time right up to the time diagnosis.

U neortodoksnom danskom istraživanju (25) proučavana je venska tromboembolija među pacijentima u kojih je već utvrđena dijagnoza raka te je napravljena procjena rizika od pojave drugog raka u takvih bolesnika. Sukladno kalifornijskoj studiji (24) ustanovili su da pacijent koji oboli od venske tromboembolije u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze prvog raka nema povećanog rizika od drugog raka, ali, ako se venska tromboembolija pojavi nakon prve godine, tada relativni rizik (RR) da će se u pacijenta rak prostate dijagnosticirati kao drugi rak iznosi 1,8 (1,2-2,7).

Oktar i suradnici (26) ustanovili su zloćudnost kod 7,9% bolesnika za koje se smatralo da imaju idiopatsku duboku vensku trombozu [non vidi nisam ništa pametno našla, vidi je isto kao i kod nas; nije jasno u kojoj mjeri je rak prostate uključen].

Estrogen receptor alfa-gen ima polimorfizam C>T koji je u novije vrijeme proučavan u vezi s rizikom od tromboembolije i rizikom od raka prostate: autori (27) su ustanovili kako rizik da će ispitanici s CT-om i TT-om oboljeti od raka prostate iznosi 0,9 u oba slučaja i nije značajno različit od nultog efekta. Jednako je tako rizik od tromboembolije bio sličan između ispitanika s divljim tipom CC-a i onih iz skupina s mutiranim CT-om i TT-om.

9.5.7. Istraživanja biomarkera koagulacije, fibrinolize i funkcije trombocita

Predispozicija za zgrušavanje kod raka prostate na temelju smanjene aktivnosti antitrombina u bolesnika s rakom prostate u podmaklome stadiju postavljena je u radu Dobbsa i suradnika (28), a potvrđena u kasnijim istraživanjima (29-31). Blombäck i suradnici (31) također su utvrdili sniženje inhibitora fibrinolitičkog i kalikreinskog sustava i vidljiv porast faktora VII, plazminogena i prekalikreina.

Kod fibrinolitičkog sustava kapacitet plazminogenog tkivnog aktivatora bio je značajno niži u bolesnika s komplikacijama koji su liječeni lijekovima nego u onih koji nisu imali komplikacije, i kod biopsije kožnoga tkiva (32) i kod krvne plazme (31).

Rad o analizi urina protrombinskog fragmenta 1+2 pokazuje povišene razine u mnogih skupina bolesnika, recimo, kod trudnoće, šećerne bolesti, venske tromboembolije i raka prostate (33). Objašnjenje iz njihove studije glasi da »nepravilno vađenje krvi može uzrokovati aktiviranje koagulacijskog sustava«, a time i artefaktno povećanje tih biomarkera.

Razine tkivnog faktora monocita istraživao je Lwaleed sa suradnicima (34) u nastojanju da objasni vezu između raka i tromboembolijske bolesti. Kromogeni test aktivnosti supstrata??meni bi ovo bilo možda test aktivnosti kromogenog supstrata??chromogenic substrate activity assay?? primjenjivan je za razine tkivnog faktora u izoliranim monocitima periferne krvi. Uspoređivani su ispitanici s rakom i benignom bolešću prostate; prvi su imali znatno više razine tkivnog faktora i to osnovne i one nakon lipopolisaharidne stimulacije monocita. Međutim, upalni je proces također utjecao na rezultate jer su vrijednosti zbog upale bile više. Osim toga, razine tkivnog faktora bile su povezane i s rezultatima??bone scan imaging??, kao i s gradusom, stadijem i progresijom tumora.

Utvrđena je povišena agregacija trombocita nakon liječenja poliestradilom +etinilestradiolom, u usporedbi s rezultatima liječenja estramustin fosfatom, odnosno neprovođenja liječenja. Profil se lipida, međutim, promijenio u antiaterogenom smjeru nakon ovih postupaka (35). Japansko istraživanje o funkciji trombocita pri neliječenom poodmaklom raku prostate u usporedbi s ispitanicima s benignom hiperplazijom prostate nije pokazalo značajne razlike kod agregometrije trombocita, ali je razina serotonina u plazmi i trombocitima bila niža u ispitanika s rakom prostate nego u ispitanika s benignom hiperplazijom prostate, što upućuje na određeno *in vivo* aktiviranje trombocita kod raka prostate (36).

Prostasome u intracelularnim organelama pojava su jedinstvena za žlijezdu prostatu, ali je nađena i u semenu. U studiji rađenoj u Uppsali Gunnar Ronquist, koji je otkrio ove organele (ref??), pokazuje kako ta organela ima prokoagulacijske aktivnosti i da prostasome koje su izolirane u ispitanika s rakom prostate imaju značajno više razine TF-a nego one u ispitanika koji nisu oboljeli od raka prostate (37, 38). Oslobađanje TF-a iz prostasoma moglo bi biti mehanizam kojim stanice raka prostate uzrokuju zgrušavanje krvi u cirkulaciji.

Utvrđeno je da je topljivi P-Selectin prediktor venske tromboembolije kod raka općenito, što upućuje na??involvement of perturbations?? stijenki krvne žile i aktivaciju angiogeneze kao predispozicijski mehanizam (39).

Dakle, dok nekoliko istraživanja pokazuju zanimljive dokaze tromboogeničkih predispozicija u oboljelih od raka prostate, ja nisam ustanovio nikakvu zajedničku vezu između tih istraživanja tako da su potrebne opsežnije i sustavnije studije koje bi potvrdile postavljene teze iz svakog od obrađenih istraživanja.

9.5.8. Moždani udar kod raka prostate

Postoje dva retrospektivna istraživanja koja se bave ovom važnom temom. Jedna od njih temelji se na promatranjima tijekom terapijskog pokusa s cisplatinom ili bez nje na bolesnicima s rakom malih plućnih stanica ili rakom prostate, pri čemu je analizirano ukupno 28 cerebralnih ishemičnih epizoda. Samo je prisutnost udaljenih presadnica u jetri i plućima upućivala na mogućnost moždanog udara, uz prilagodbu za konvencionalne rizične čimbenike (40). Druga je studija pregled uzastopnih moždanih udara zabilježenih u tercijarnom centru za liječenje raka 1997.-2001., a incidencija moždanih udara u svakoj dijagnostičkoj skupini raka liječenog u centru uspoređena je s ukupnim brojem bolesnika liječenih od određenog raka u tom centru (41).

U uzastopnom nizu oboljelih od raka koji su doživjeli ishemijski moždani udar, 9% je imalo rak prostate. Međutim, od ukupnoga broja pacijenata koji su ležali u tom centru za rak, 10% je imalo dijagnozu raka prostate. Drugim riječima, prema rezultatima istraživanja, rak prostate nije bio prekomjerno zastupljen u oboljelih od raka koji su doživjeli moždani udar. Za razliku od ovog rezultata, 30% pacijenata koji su doživjeli moždani udar imalo je rak pluća, a 9% tumore na mozgu, u usporedbi s 11%, odnosno 2% svih pacijenata centra za rak. Prirodno je da podatci iz ustanova tercijarne razine mogu biti opterećeni nizom pristranih bias izvora, pa je to potrebno imati na umu pri ocjeni takvog istraživanja.

9.5.9. Zanimljiva opažanja

- Čini se da nisu rađena istraživanja o genetskim rizicima od tromboze u ispitanika s rakom prostate, uključujući Factor V mutation (APC resistance)??
- Nisu provedena istraživanja na razini mRNA koje bi teoretski mogle biti osjetljivije i vremenski raniji marker trombotske tendencije od studija plazme s pomoću proteinskih biomarkera.
- Malo je istraživanja biomarkera tromboembolijskih komplikacija, a mnoge od njih rađene su prije više godina i čak desetljeća.
- Moždani udar u ispitanika s rakom prostate nije do sada dobro proučen.
- Većina istraživanja koja se bave rizikom od tromboembolije pri raku prostate obavljena je na bolesnicima koji su već prošli zahtjevnju terapiju svog raka. Uloga »okultnog raka prostate«, prema svemu, u novijim je istraživanjima zanemarena.

Ipak, i ono malo dokaza koje imamo upućuje na to da kod raka prostate postoji povećani rizik od tromboembolije. Stoga je u budućnosti potrebno provesti dodatna istraživanja, poželjno s prospective designs i na neliječnim bolesnicima. Potrebno je, također, provesti i sustavna istraživanja biomarkera s pomoću kojih bismo mogli dobiti uvid u mechanistic pathways mediating the risk???

Literatura

1. Sotaniemi EA, Kontture MJ. Serum lipid levels and thromboembolic complications during estrogen therapy of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9:89-93.
2. Hedlund PO, Gustafson H, Sjogren S. Cardiovascular complications to treatment of prostate cancer with estramustine phosphate (Estracyt) or conventional estrogen. A follow-up of 212 randomized patients. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980; 55:103-5.
3. Tomic R. Some effects of treatment with ethinyl oestradiol with or without polyoestradiol phosphate in patients with prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1986; 20:193-6.
4. Lundgren R, Sundin T, Colleen S, et al. Cardiovascular complications of estrogen therapy for non-disseminated prostatic carcinoma. A preliminary report from a randomized multicenter study. *Scand J Urol Nephrol* 1986; 20:101-5.
5. Ockrim JL, Lalani el N, Kakkar AK, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for prostate cancer reduces thrombophilic activation and protects against thromboembolism. *J Urol* 2005; 174:527-33; discussion 532-3.
6. Seaman HE, Langley SE, Farmer RD, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int* 2007; 99:1398-403.
7. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. *Cancer* 2004; 101:2755-9.
8. Andersen R, Jensen PB. Prophylactic anticoagulant therapy in prostatic surgery. *Acta Chir Scand* 1966; 132:444-9.
9. Miller EV, Butz GW. Preoperative mini-heparin, prostatectomy and clinical pulmonary thromboembolism. *Int Surg* 1981; 66:155-6.
10. Sommerkamp H. Pelvic lymphadenectomy and brachytherapy for prostatic cancer. Analysis of early postoperative morbidity. *Eur Urol* 1986; 12:265-9.
11. Livne PM, Huben RP, Wolf RM, Pontes JE. Early complications of combined pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy versus lymphadenectomy alone. *Prostate* 1986; 8:313-8.
12. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994; 43:47-51.
13. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997; 158:1470-5.
14. Arai Y, Egawa S, Tobisu K, et al. Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int* 2000; 85:287-94.
15. Froehner M, Koch R, Litz R, et al. Preoperative cardiopulmonary risk assessment as predictor of early noncancer and overall mortality after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61:596-600.
16. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. *Eur Urol* 2007; 51:130-5; discussion 136.
17. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* 2008; 179:923-8; discussion 928-9.
18. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53:134-45.
19. Soloway MS. Thromboembolism prophylaxis and total prostatectomy: is pharmacologic therapy required? *Eur Urol* 2008; 53:21-3.
20. Chakravarti A, MacDermott S. Transurethral resection of the prostate in the anticoagulated patient. *Br J Urol* 1998; 81:520-2.
21. Froehner M, Litz R, Manseck A, et al. Relationship of comorbidity, age and perioperative complications in patients undergoing radical prostatectomy. *Urol Int* 2001; 67:283-8.
22. Reagan TJ, Okazaki H. The thrombotic syndrome associated with carcinoma. A clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1974; 31:390-5.
23. Oefelein MG, Brant M, Crotty K. Idiopathic thromboembolism as the presenting sign of occult prostate cancer. *Urology* 1998; 51:775-80.

24. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165:1782-7.
25. Sorensen HT, Pedersen L, Mellemkjaer L, et al. The risk of a second cancer after hospitalisation for venous thromboembolism. *Br J Cancer* 2005; 93:838-41.
26. Oktar GL, Ergul EG, Kiziltepe U. Occult malignancy in patients with venous thromboembolism: risk indicators and a diagnostic screening strategy. *Phlebology* 2007; 22:75-9.
27. Kjaergaard AD, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and risk of cardiovascular disease, cancer, and hip fracture: cross-sectional, cohort, and case-control studies and a meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:861-71.
28. Dobbs RM, Barber JA, Weigel JW, Bergin JE. Clotting predisposition in carcinoma of the prostate. *J Urol* 1980; 123:706-9.
29. Buller HR, Boon TA, Henny CP, Dabhoiwala NF, ten Cate JW. Estrogen-induced deficiency and decrease in antithrombin III activity in patients with prostatic cancer. *J Urol* 1982; 128:72-4.
30. Varnehorst E, Wallentin L, Risberg B. The effects of orchiectomy, oestrogens and cyproterone-acetate on the antithrombin-III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1981; 9:25-8.
31. Blomback M, Hedlund PO, Sawe U. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in patients on different treatment regimens for prostatic cancer. Predictors for cardiovascular complications? *Thromb Res* 1988; 49:111-21.
32. Varenhorst E, Risberg B. Effects of estrogen, orchidectomy, and cyproterone acetate on tissue fibrinolysis in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol* 1981; 18:355-7.
33. Lind SE, Goldshteyn S, Barry CP, et al. Assessment of coagulation system activation using spot urine measurements. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10:285-9.
34. Lwaleed BA, Francis JL, Chisholm M. Monocyte tissue factor levels in cancer patients. *Saudi Med J* 2000; 21:722-9.
35. Agardh CD, Nilsson-Ehle P, Lundgren R, Gustafson A. The influence of treatment with estrogens and estramustine phosphate on platelet aggregation and plasma lipoproteins in non-disseminated prostatic carcinoma. *J Urol* 1984; 132:1021-4.
36. Yazaki T, Inage H, Iizumi T, et al. Studies on platelet function in patients with prostatic cancer. Preliminary report. *Urology* 1987; 30:60-3.
37. Babiker AA, Ekdahl KN, Nilsson B, Ronquist G. Prothrombotic effects of prostasomes isolated from prostatic cancer cell lines and seminal plasma. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:80-6.
38. Babiker AA, Hamad OA, Sanchez J, Ronquist G, Nilsson B, Ekdahl KN. Prothrombotic effect of prostasomes of metastatic cell and seminal origin. *Prostate* 2007; 67:378-88.
39. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112:2703-8.
40. Behrendt CE, Ruiz RB. Cerebral ischemic events in patients with advanced lung or prostate cancer. *Neuroepidemiology* 2005; 24:230-6.
41. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62:2025-30.

10 Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor?

Mirko Šamija

Kod 90% otkrivenih karcinoma prostate riječ je o lokaliziranoj (ograničenoj na prostatu) ili regionalno proširenoj bolesti bez udaljenih metastaza. Petogodišnje preživljenje za ove muškarce iznosi gotovo 100%. Petogodišnje pak preživljenje za bolesnike u kojih u trenutku otkrivanja raka prostate postoje udaljene presadnice iznosi 34%. Upravo iz ovih podataka možemo iščitati koliko je važno otkriti bolesnike s rakom prostate u kojih je bolest još uvijek lokalizirana.

S kliničkoga stajališta rak prostate očituje se kao simptomatski, okultni i latentni. *Simptomatski* ili *klinički rak* prostate jest i najbolje proučen kako s dijagnostičkoga, tako i s terapijskoga stajališta. Simptomi se mogu očitovati radi lokalnog širenja tumora, ili radi udaljenih metastaza, najčešće u kostima.

Okultni rak prostate otkriva se u bolesnika koji imaju povišene vrijednosti PSA bez kliničkih simptoma. U dijela bolesnika riječ je o indolentnom karcinomu, koji ne treba liječiti (PSA < 10 uz Gleasonov zbroj 2-6 i nalaz tumora samo u jednom cilindru) (2).

Latentni rak prostate otkriva se slučajno, obično pri TUR-u prostate zbog benigne hiperplazije prostate (T1a, T1b). Ovaj oblik raka prostate obično nije klinički značajan.

Agresivnost tumora se može predvidjeti do određenoga stupnja upotrebom postojećih kliničkih parametara. U tu svrhu najčešće se rabe Gleasonov zbroj, PSA i stadij tumora. Danas zbog mogućnosti provođenja metoda probira raka prostate u mnogim zemljama sve je više bolesnika s rakom prostate niskog rizika te se postavlja pitanje njihova aktivnog praćenja. Rak prostate niskog rizika karakterizira Gleasonov zbroj < 6, PSA < 10 ng/mL i klinički stadij T1c-T2a (3). Većina ovih bolesnika ima dobru prognozu, no u nekih ipak dolazi do progresije bolesti u uznapredovali i neizlječivi stadij.

Prema Klotzu aktivno praćenje bolesnika s rakom prostate niskog rizika podrazumijeva otkrivanje bolesnika u kojih postoji mala vjerojatnost progresije bolesti tijekom života, na temelju kliničkih i patoloških značajki bolesti, te na osnovi bolesnikove dobi i komorbiditeta (4). Ti bolesnici trebaju se pažljivo pratiti uz postavljanje razumnih kriterija za intervenciju koji bi omogućili otkrivanje agresivnijeg oblika bolesti u ranome stadiju te samim time i primjenu optimalnog oblika liječenja.

Svakako je potrebno naglasiti da je u novije vrijeme postignut napredak u dijagnostici i terapiji svih stadija bolesti. To se posebno odnosi na veće mogućnosti radikalne radioterapije uvođenjem konformalne i IMRT (*intensive modulated radiotherapy*), laparoskopske prostatektomije, novijih citostatika i hormonskih lijekova. Posljednjih nekoliko godina istraživači provode istraživanja vezana uz primjenu potpuno novih lijekova kao što su monoklonalna protutijela ciljano usmjerena na stanice raka prostate, inhibitori endotelina koji je potreban stanicama raka prostate za rast, inhibitori angiogeneze koji blokiraju rast krvnih žila kojim se opskrbljuju stanice raka prostate, te drugi oblici ciljane terapije.

10.1. **Jesu li prevencija i rano otkrivanje raka prostate opravdani?**

Broj umrlih od raka prostate nije jednak u svim dijelovima svijeta. Najviše su stope smrtnosti u Švedskoj, Švicarskoj i Norveškoj, srednje u SAD-u, Kanadi, Velikoj Britaniji i Njemačkoj, a niže su stope u azijskim zemljama. Mnogo su veće stope pojavnosti raka prostate u cijelome svijetu, a osobito u SAD-u (5, 1). Nema dvojbe da je to dobrim dijelom posljedica uvođenja programa ranog otkrivanja, ali i prepoznavanja drugih rizičnih čimbenika. U Hrvatskoj je rak prostate na trećem mjestu po pojavnosti i smrtnosti, iza raka pluća i debeloga crijeva (6).

Primarna prevencija raka prostate nastoji ukloniti najčešće rizične čimbenike. Dobro je poznato da uz dob, rasu i obiteljsku sklonost na pojavnost raka prostate utječu alkohol, hormonski status, pušenje, manjak tjelesne aktivnosti, povećanje i upala prostate, spolno ponašanje, kontracepcijska vazektomija i, u novije vrijeme najviše istraživani rizičan čimbenik, prehrana. Tjelesna aktivnost, prehrana i određeni lijekovi čine osnovne razine primarne prevencije raka prostate. Dokazano je da redovita tjelesna aktivnost, pojedine tvari iz rajčice i soje, te vitamin D i E, beta-karoten, riba, dugolančane omega-3 masne kiseline i selen imaju povoljan preventivski učinak, dok se za mlijeko i mliječne proizvode, kalcij, cink u većim dozama, saturirane masti i crveno meso smatra da nose veći rizik od raka prostate (7). Novija istraživanja pokazuju kako se ovaj učinak ostvaruje djelovanjem na određene gene, no potrebna su daljnja istraživanja koja bi rasvijetlila mehanizam djelovanja (8). U grupu lijekova, iskoristivih u kemoprevenciji, pripadaju finasterid, retinoidi i statini. Tako finasterid smanjuje incidenciju raka prostate 24,8%.

Dosadašnja istraživanja ne daju dovoljno dokaza da bi se do sada poznatim metodama probira mogli postići značajni rezultati u smanjivanju smrtnosti od raka prostate jer većina primjenjivanih testova i dalje ima nedovoljnu senzitivnost i specifičnost (9).

Kao metoda probira za rano otkrivanje raka prostate, osim digitorektalnoga pregleda i transrektalnog ultrazvuka, primjenjuje se određivanje za prostatu specifičnog antigena (PSA). To je protein koji je specifičan za normalno tkivo prostate, ne samo za tumorsko, tako da i mnoge benigne bolesti poput hiperplazije mogu izazvati promjene u njegovoj koncentraciji. Istraživanja su pokazala da je u bolesnika koji boluju od raka prostate koncentracija PSA u

serumu znatno veća nego u onih koji boluju od benigne hiperplazije prostate (10). Osim ukupnog PSA, danas je moguće odrediti i vrijednosti slobodnog PSA (fPSA), odnosno omjer slobodnog prema ukupnom PSA. No, kao standardna metoda u dijagnostici i praćenju bolesnika danas i dalje ostaje određivanje razine PSA, iako je sve više autora koji problematiziraju njezinu korisnost.

Današnji testovi probira otkrivaju bolesnike u kojih rak prostate nije rizičan za život. Problem koji na taj način nastaje, detaljnije je pojašnjen na dolje navedenim brojevima. U SAD-u 2,74 mil. muškaraca između 50 i 70 godina imaju vrijednosti PSA > 2,5 ng/mL. Kada bi svi muškarci u SAD-u u ovoj dobnoj skupini imali izmjeren PSA, i kada bi vrijednost > 2,5 bila indikacija za biopsiju prostate, to bi značilo novih 775 000 bolesnika s rakom prostate godišnje. To je 543 000 bolesnika više od 232 000 dijagnosticiranih tijekom 2005. godine i 25 puta više od 30 350 muškaraca za koje se očekuje da će umrijeti od karcinoma prostate godišnje u SAD-u (11).

Zanimljivi su rezultati brojnih obdukcijских studija na muškarcima umrlima od drugih uzroka u kojih je nađena visoka prevalencija histološki dijagnosticiranog karcinoma prostate (12). Za veliki se dio ovih karcinoma prostate zna da nikada neće progredirati u agresivniji oblik niti će utjecati na životni vijek bolesnika. Od početka ere uporabe PSA kao testa probira, rizik za dijagnosticiranje raka prostate tijekom života gotovo se udvostručio od 10 na 17% (13). Drugim riječima, određeni broj bolesnika s lokaliziranim rakom prostate nepotrebno se agresivno liječi (14). To se osobito odnosi na sve radikalne oblike liječenja, jer za posljedicu imaju erektilnu disfunkciju i druge nuspojave.

Danas se u Hrvatskoj provodi nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja raka dojke i kolorektalnog karcinoma koje je pripremio Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi na prijedlog Hrvatskoga onkološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora (16). Zbog činjenice da je pozitivna obiteljska anamneza jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika, rano otkrivanje raka prostate trebalo bi se provoditi sustavno u muškaraca u dobi od 40 godina i starijih ako je u njihovih krvnih srodnika (otac, djed, braća) od raka prostate bolovala ili boluje bar jedna osoba (9). Osim toga, program probira trebalo bi se provoditi na području cijele države u muškaraca u dobi od 50 godina i starijih sa simptomima prostatizma, te u muškaraca u dobi od 50 godina i starijih bez simptoma, a koji zatraže pregled za rano otkrivanje raka prostate. Probir bi trebao uključivati određivanje PSA, fPSA i digitorektalni pregled, a kada su vrijednosti testa uredne, pregled bi se ponavljao jednom godišnje (16). Iako još uvijek nema dovoljno znanstveno utemeljenih pokazatelja, mnogi autori preporučuju i primarnu prevenciju i probir kao oružje u smanjivanju pojavnosti i smrtnosti od raka prostate.

10.2 **Je li određivanje PSA u serumu još uvijek korisno?**

Danas je to pitanje sve aktualnije, osobito u krugovima liječnika specijalista koji se bave prevencijom, ranom dijagnostikom, liječenjem i praćenjem bolesnika s rakom prostate. To je osobito značajno u svjetlu činjenice da je

od godine 1979., kada je uveden u kliničku praksu, PSA test smatran jednim od najboljih parametara u biokemijskom probiru i praćenju bolesnika (17). Izvorna je korist od PSA testiranja proizlazila iz dobre korelacije visokog rezultata i otkrića velikih tumora koji su i najsmrtonosniji. Tada je PSA test pokazivao 40-60%-tnu povezanost s velikim karcinomima, no današnja iskustva pokazuju da se unatrag 5 godina ta povezanost smanjila na samo 2% (18).

Stajališta su o primjeni PSA testa oprječna i kontroverzna. U današnje vrijeme, ponajviše zbog rasprostranjenosti PSA probira, provodi se biopsija i kod nižih rezultata vrijednosti PSA u serumu. Posljedično se otkrivaju u sve većoj mjeri mali karcinomi koji ne zahtijevaju nužno agresivno liječenje. Međutim, s druge strane, upravo ti, pozitivni rezultati biopsija dovode do radikalnih terapijskih postupaka kada oni zapravo i nisu potrebni, jer bi u tih bolesnika bilo dovoljno samo praćenje.

Dotadne nedoumice o opravdanosti primjene PSA testa pojavile su se i nakon objave rezultata studije The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), koja je pokazala da rutinska biopsija prostate, neovisno o razini PSA, može pomoći u otkrivanju mikrožarišta latentnog raka prostate u mnogih muškaraca. Ta je studija obuhvaćala ispitanike u kojih je rutinski učinjena biopsija prostate, neovisno o razini PSA, te je u 24% ispitanika u placebo skupini dijagnosticiran rak prostate (19).

No, kako to objasniti bolesniku kojemu je izvršena biopsija, dobiven pozitivan nalaz i spomenuta riječ rak. Takvi su bolesnici, gotovo u pravilu, skloniji radikalnoj terapiji, ne razumijevajući rizike od nuspojava. Ovdje se svakako postavlja pitanje potrebe edukacije bolesnika o prednostima nadzora pred agresivnim liječenjem. Nekoliko je istraživanja pokušalo odgovoriti na pitanje može li dugogodišnji život s rakom koji se ne liječi aktivnim terapijskim postupcima dovesti do depresije ili drugih neželjenih psiholoških nuspojava. Vidjelo se da nema značajne razlike između bolesnika liječenih operativno u odnosu na one koji su aktivno praćeni. Tako bolesnici kojima je liječnik objasnio indolentni tijek bolesti nisu imali značajnijih psiholoških tegoba (15).

Prema rezultatima dobivenima obdukcijским studijama, karcinom prostate obično počinje u trećem ili četvrtom desetljeću života, što znači da u velikoga broja bolesnika postoji određeno razdoblje sporoga supkliničkog rasta tumora od mikroskopskih razina do bolesti (12). Smatra se da to razdoblje traje oko 30 godina, nakon čega slijedi razdoblje kliničke progresije koje traje oko 15 godina. Drugim riječima, u većine bolesnika postoji dugo razdoblje kada je bolest u kurabilnome stadiju.

Mnogi bolesnici imaju korist od ranog otkrića raka prostate, no zbog velike biološke varijabilnosti ovog tumora liječnicima je veliki problem odrediti koji bolesnici imaju agresivni karcinom, a koji spororastući, biološki gotovo benigni tumor. Ono o čemu se danas slažu praktički svi liječnici, i kliničari i istraživači, potreba je otkrića boljšeg sredstva probira za razlikovanje agresivnih, brzorastućih karcinoma od onih koji sporo rastu i koji možda tijekom bolesnikova života neće postati klinički značajni. To znači da bi trebalo pronaći novi, mnogo specifičniji marker od PSA, koji će s velikom sigurnošću prepoznati kliničko ponašanje raka prostate u svakog bolesnika.

10.3. Najnovija istraživanja

U tijeku su istraživanja o genetskoj podlozi raka prostate, koja će olakšati otkrivanje novih metoda probira te pomoći da se bolje izdvoji skupina muškaraca visokog rizika u kojih se mogu primijeniti ciljani oblici liječenja. U novije vrijeme, proteomske su analize dovele do otkrića cijelog niza mogućih dijagnostičkih markera, ali unatoč tomu proći će još dosta vremena dok se ne počnu primjenjivati u rutinskome kliničkom liječenju. Najvažnije pitanje na koje istraživači nastoje odgovoriti jest: u kojeg će bolesnika rak prostate ostati ograničen, a u kojeg će se proširiti. Proteomske su analize tako otkrile čitav niz proteina prisutnih u karcinomu prostate.

Tako je studija koja je uspoređivala uzorke tkiva raka prostate, benigne hiperplazije prostate i normalnoga tkiva otkrila niz proteina jezgrina matriksa u tkivima karcinoma kao što je to primjerice protein molekularne mase 56 000 kDa, naziva PC-1. U drugom istraživanju, primjenom proteomske analize utvrđena su dva proteina smanjene ekspresije (tropomiozin 1 i prostatična kiselna fosfataza) te jedan protein povišene ekspresije (tzv. heat shock protein 70) u tkivu karcinoma prostate.

Zheng i sur. identificirali su protein (tzv. Pca-24) u 94% uzoraka tkiva karcinoma prostate u usporedbi s uzorcima benigne hiperplazije i normalnoga tkiva u kojima nije bio prisutan. Pokazana je različita ekspresija diferencirajućeg faktora rasta 15 (GDF 15) ovisno o stupnju diferencijacije tkiva, kada su uspoređivani uzorci tkiva prostatične intraepitelne neoplazije i raka prostate. Ovo upućuje na njegovu važnost u karcinogenezi raka prostate.

Proteomskom analizom također se mogu otkriti negativni učinci lijekova kao što su inhibitori proteosoma i Hsp 90 inhibitori, koji induciraju *heat shock* proteine koje karakterizira antiapoptotička aktivnost. Blokiranjem njihove aktivnosti stanice karcinoma prostate postaju osjetljivije na inhibitore proteosoma.

U budućnosti će daljnje proteomske analize i otkrivanje značenja aktivnosti pojedinih proteina u određenim signalnim putovima pomoći u boljem razumijevanju karcinogeneze raka prostate i ciljnim točkama terapije.

Nekoliko velikih istraživanja koja su u tijeku trebala bi dati smjernice koje će unaprijediti metode liječenja, testove probira, dijagnostičke algoritme, procjenu rizika, kao i same metode liječenja raka prostate u budućnosti. Istražuju se obiteljska anamneza i pojedine etničke skupine. Pretilost kao mogući rizični čimbenik također se intenzivno istražuje s obzirom na sve veću učestalost raka prostate u osoba s povećanom tjelesnom težinom. Iako su prvi rezultati istraživanja o većoj učestalosti raka prostate u pretilih muškaraca oprječna, upućuju na moguću povezanost između pretilosti i povećanog rizika od recidiva bolesti nakon operacije (19). Budući da je pretilost rezultat raznih genetičkih, metaboličkih, prehrambenih i sociodemografskih čimbenika, kao i utjecaja okoliša, u budućnosti će identifikacija specifičnih čimbenika rizika za rak prostate povezanih uz pretilost svakako biti značajan i obećavajući objekt interesa. Značajan se napredak očekuje u istraživanju novih metoda probira.

U posljednje se vrijeme pojavila potreba za primjenom novih indeksa u evaluaciji raka prostate. Kao najefikasniji se pokazao CAPRA zbroj, koji je razvila skupina istraživača u The University of California San Francisco Can-

cer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA), a obuhvaća postotak cilindara koji je pozitivan s kliničkim stadijem T, PSA u trenutku postavljanja dijagnoze, Gleasonov zbroj i dob za koju se može predvidjeti relaps bolesti nakon prostatektomije. CAPRA zbroj pokazao se kao vrlo precizan indeks, a 0-10 zbroj je značajno jednostavnije izračunati nego bilo koji drugi nomogram koji je trenutačno u upotrebi (19). I naposljetku, značajna je pozornost ponovno usmjerena na PSA kao metodu probira, zbog prognostičke važnosti prije i nakon liječenja. Dokazano je kako PSA vrijednost od 2,0 ng/mL godišnje prije prostatektomije može predvidjeti ne samo biokemijski relaps bolesti nego i ukupnu smrtnost i smrtnost povezanu s rakom prostate (19). Udvostručenje PSA u razoblju kraćem od 3 mjeseca može poslužiti kao prognostički marker za smrtnost povezanu uz rak prostate u onih bolesnika u kojih relaps bolesti nije očit prema biokemijskim kriterijima nakon operacije ili radioterapije (19).

Zbog svoje vrlo specifične biologije te različite kliničke manifestacije, kao i brojnih nedorečenosti u dijagnostici i terapiji rak prostate može se smatrati najvarijabilnijim zloćudnim tumorom.

Literatura

1. Šamajja M. Zašto je rak prostate najvarijabilniji zloćudni tumor? *Medix* 2005; 60/61; 58-60.
2. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov B. Incidence of prostate cancer will be double by the year 2030. The argument for. *Eur Urol* 1996; 29.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowitz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
4. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: Rationale, risks, and results. *Urol Oncol* 2007; 25:505-509.
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferley J, Raymond L, Young J (ur.). *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII*. Lyon 1997: IARC Scientific Publication No. 143.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 19, Zagreb 2002.
7. Klein SA. Selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1031:234-241.
8. Chan JM, Gann PH, Giovannucci L. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005; 32(23); 8152-60.
9. Drachenberger DE, Brewer MK. Screening for prostate cancer. U: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (ur.). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincot 2000; 654-72.
10. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 857-907.
11. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in United States: Implications of various definitions for abnormal. *J Natl Inst* 2005; 97(15):1132-7.
12. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150:379-85.
13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
14. Etzioni R, Penson DE, Leger JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl cancer Inst* 2002; 94:981-90.

15. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347(11):790-6.
16. Šamija M, Strnad M, Ebling Z, Kovačić I, Znoar A (ur.). Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka. 2005.
17. Wang MC, Valenzuela LA, et al. Purification of human specific antigen. *Onvest Urol* 1979; 145-79.
18. Šamija M. Suvremeni postupci u sprečavanju, ranom otkrivanju i liječenju raka prostate. *Medicus* 2005, 14:243-250.
19. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-24.