

Акутне и касне компликације радикалне радиотерапије карцинома простате

Татјана Јосифовски¹, Цане Тулић², Александар Милошевић³, Љиљана Радошевић-Јелић¹

¹Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија;

²Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клинички институт за урологију, Клиничко-болнички центар "Звездара", Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Иако је радикална радиотерапија доказано успешна метода у лечењу карцинома простате, конвенционална (тзв. *box*) техника може довести до значајних нежељених ефеката.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају учесталост, врста и градус акутних и касних компликација радикалне радиотерапије карцинома простате.

Методе рада У клиничко ретроспективно истраживање укључена су 283 болесника с хистолошки доказаним карциномом простате. Код свих болесника примењена је радикална, конвенционална радиотерапија техником „четири поља“. Студија је изведена од јануара 1991. до децембра 2005. године на Одељењу радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду. Током редовних контролних прегледа анализиране су учесталост, врста и тежина акутних и касних компликација.

Резултати Код 71% болесника установљене су акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачно волумен. Најчешћа компликација био је радијациони дерматитис (10,5%); следе ентеритис (9%), циститис (6%) и проктитис (2,5%). Већина акутних компликација (28-61%) била је ниског градуса (I и II). Касне компликације забележене су код 20,5% болесника. Најчешћа касна компликација била је фиброза коже (12%). Хронични проктитис уочен је код 4%, а стриктура уретре код 4,5% наших болесника. Све касне компликације биле су ниског градуса.

Закључак Подношљивост радикалне радиотерапије је релативно добра. Иако се код већине болесника испољавају компликације током зрачења, оне су обично слабо изражене, а радиотерапију је потребно обуставити у само 20% случајева. Касне компликације су знатно ређе од акутних и углавном не утичу битно на квалитет живота болесника.

Кључне речи: карцином простате; радикална радиотерапија; акутне компликације; касне компликације

УВОД

Иако је радикална радиотерапија доказано успешна метода у лечењу карцинома простате, конвенционална (тзв. *box*) техника повезана је са значајним нежељеним ефектима [1, 2]. Као последица дејства јонизујућег зрачења на здраве структуре у зрачном волумену простате (кожа, мокраћна бешика, танко црево и ректум), јављају се мање или више изражена радијациона оштећења ових органа, односно компликације радиотерапије [3]. Компликације примене радикалне радиотерапије у лечењу карцинома простате могу бити акутне и касне. Акутне се јављају током зрачног третмана или непосредно након њега, а касне после шест месеци или неколико година од зрачења.

Акутни радијациони циститис је најчешћа рана компликација радиотерапије. Настаје као последица оштећења и запаљења слузнице мокраћне бешике под дејством јонизујућег зрачења, а клинички се испољава дизуријом, полиуријом, ноктуријом и ретко хематуријом. Најчешће је сасвим благе и пролазне природе [1, 3]. Према студијама *Radiotherapy and Oncology Group (RTOG)*, на око 1.000 болесника радијациони циститис ниског градуса (I-II) се јавља у 7,7% случајева, а градуса III у 0,4% случајева [4, 5]. Радијациони ентероколитис и проктитис праћени су коликама у абдомену, дијарејама, тenezима и ретко ректорагијама, а реакције коже се јављају у виду еритема, суве и влажне десквамације [3].

Касне компликације радиотерапије су ређе него акутне и углавном захватају уринарни и дигестивни тракт [2]. Најчешће уринарне компликације су хронични циститис (5%), инконтиненција, стриктура уретре (5%), улцерације мокраћне бешике и импотенција (30-40%). Касне компликације на дигестивном тракту јављају се код око 3% болесника и укључују тenezме, немогућност контроле сфинктера, повремена крварења, стриктуре или површне улцерације, хронични проктитис или улкус ректума. Углавном су заступљене компликације градуса I-II (благе и средње тешке), док се оне градуса III и IV јављају код 4-8% болесника [3].

Примењена доза зрачења у клиничкој пракси досад је била ограничена дозом коју могу да поднесу здраве структуре укључене у зрачни волумен, како би се смањила учесталост тешких компликација. У последњих десет година учињен је значајан напредак у развоју радиотерапијских техника које омогућавају индивидуално прилагођавање зрачног поља, повећање дозе на циљни регион уз максималну поштеду околних органа [6-10].

ЦИЉ РАДА

Како се радикална радиотерапија веома често примењује као основни вид лечења карцинома простате, циљ ове клиничке, ретроспективне студије био је да се испита учесталост јавља-

ња акутних и касних компликација код особа оболелих од карцинома простате лечених конвенционалном радикалном радиотерапијом, као и врсте и тежина ових компликација.

МЕТОДЕ РАДА

У клиничку, ретроспективну, нерандомизирану студију укључена су 283 болесника с хистолошки доказаним карциномом простате. Сходно „Протоколу за дијагностику и лечење малигну обольења” и одлуци тима уролошког конзилијума, код свих болесника примењена је конвенционална радикална радиотерапија као основни и једини вид лечења. Истраживање је изведено од јануара 1991. до децембра 2005. године на Одељењу радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду. Испитаници су у просеку били стари 71 годину и скоро сви (94%) су били доброг општег стања (индекс Карновског био је 90-100%).

Према класификацији *American Joint on Cancer Committee (AJCC)*, 64% болесника имало је карцином простате стадијума *B*, а 30% карцином простате стадијума *C* [11]. За два болесника стадијум се није могао прецизно одредити. Степен диференцираности тумора према класификацији Светске здравствене организације у највећем проценту (42%) био градуса *II*. Почетна вредност *PSA* забележена је код 240 болесника и у просеку је била 18,5 *ng/ml*.

Током радиотерапије на тумор су примењене дозе опсега 65-66 *Gy*, стандардним режимом фракционирања (1,8-2 *Gy* на дан, пет дана у недељи) локалном или локорегионалном техником. Одређивање волумена мете вршено је на основу референтних скенерских пре-

сека и стандардних радиограма, а према препорукама *International Commission on Radiological Units (ICRU)* 50.

У првом акту радиотерапије примењена је доза 45-50 *Gy* у 22-24 фракције из два супротна паралелна поља (предње и задње, *AP/PA*) техником изоцентра. Доња ивица *AP/PA* поља налазила се на доњој ивици исхијадичних костију. У зависности од стадијума болести, величине поља биле су 12×12 *cm* (локална техника, само на простату) или 14×14 *cm* (локорегионална техника која укључује и регионалне лимфне чворове). После примењене дозе 45-50 *Gy* зрачење је настављено преко смањених, латералних поља до радикалне дозе 65-66 *Gy* (техника „четири поља”). Латерална поља укључивала су исте структуре карлице у зрачни волумен као и супротна паралелна поља, уз делимично очување предњег зида ректума. Величина поља обично је била 10×10 *cm*. Провера поља код свих болесника обављена је на симулатору, уз обележавање контрастним средством здравих органа укључених у зрачни волумен.

Болесници су постављени у положај супинације, а репродукција поља је обезбеђена тетоважним референтним тачкама на кожи. Радиотерапија је изведена на мегаволтажним линеарним акцелераторима високоенергетским фотонима (10,18 *MeV*).

Током зрачног лечења једном недељно су забележене и сумиране акутне компликације на органима од ризика, док су касне компликације процењиване током редовних контролних прегледа по завршетку зрачења. Акутне компликације (дерматитис, циститис, проктитис, дијареја и дизурија) су процењене према скали *RTOG* (Табела 1) [12]. Касне компликације (фиброза коже, стриктура уретре, проктитис) такође су процењене према скали *RTOG* до *IV* градуса (Табела 2) [12].

Табела 1. Акутне компликације током радиотерапије према *RTOG* [12]

Table 1. Acute toxicity during radiotherapy according to *RTOG* [12]

Градус Grade	0	1	2	3	4
Радијациони дерматитис Radiation dermatitis	Без компликација No complications	Благи еритем или сува десквамација Mild erythema or dry desquamation	Умерени еритем или почетна влажна десквамација, благи едем коже Moderate erythema or initial humid desquamation, mild skin oedema	Конфлуентна влажна десквамација више од 1,5 <i>cm</i> коже, израженији едем Confluent humid desquamation more than 1.5 cm of the skin, moderate oedema	Улцерације или некроза коже Skin ulcerations or necrosis
Колитис Colitis	Без компликација No complications	Асимптоматски Asymptomatic	Бол у абдомену, слуз, односно крв у столицу Abdominal pain, mucus and/or blood in stool	Бол у абдомену, грозница, перитонеумски знаци или илеус Abdominal pain, fever, peritoneal signs or ileus	Перфорација Perforation
Дијареја Diarrhoea	Без компликација No complications	До четири столице дневно Up to four stools per day	4-6 столица дневно, ноћне столице 4-6 stools per day, night stools	Више од седам столица, односно инконтиненција или парентерална супституција због дехидрације More than seven stools and/or incontinence or parenteral substitution due to dehydration	Хемодинамски колапс Haemodynamic collapse
Циститис, дизурија Cystitis, dysuria	Без компликација No complications	Блага дизурија Mild dysuria	Израженија дизурија која захтева симптоматску терапију Moderate dysuria needing symptomatic therapy	Симптоми који не пролазе на симптоматску терапију Symptoms not relieved by symptomatic therapy	

Табела 2. Касне компликације радиотерапије према RTOG [12]
Table 2. Late radiotherapy toxicity according to RTOG [12]

Градус Grade	0	1	2	3	4
Мокраћна бешика Bladder	Без компликација No complications	Блага атрофија епитела, једва приметне телеангиектазије Mild epithelial atrophy, several teleangiectasis	Генерализоване телеангиектазије, макроскопска хематурија General teleangiectasis, macroscopic haematuria	Учестало мокрење, дизурија и хематурија, капацитет бешике мањи од 150 ml Frequent urination, dysuria, haematuria, bladder capacity less than 150 ml	Некроза зида мокраћне бешике, капацитет мањи од 100 ml, хеморагични циститис Bladder wall necrosis, bladder capacity less than 100 ml, haemorrhagic cystitis
Кожа Skin	Без компликација No complications	Блага атрофија, хиперпигментација, проређивање косматости Mild atrophy, hyperpigmentation, hair loss	Израженија атрофија коже, телеангиектазије, потпуни губитак косматости Moderate skin atrophy, telenagiectasis, total hair loss	Изражена атрофија коже, изражене телеангиектазије Severe skin atrophy, severe teleangiectasis	Улцерације Ulcerations
Црева Bowel	Без компликација No complications	Блага дијареја или појачан мотилитет црева, благо ректално крварење Mild diarrhoea, increased bowel motility, mild rectal bleeding	Умерена дијареја, колике у абдомену, изражен ректални мукус или крварење Moderate diarrhoea, abdominal colic, severe rectal mucus or bleeding	Илеус или крварење које захтева хируршко лечење Ileus or bleeding that needs surgery	Некроза, перфорација, фистула Necrosis, perforation, fistula

У анализи прикупљених података коришћене су дескриптивне статистичке методе: средња вредност, медијана, стандардна девијација, ранг и расподела фреквенције.

РЕЗУЛТАТИ

Током просечног периода надгледања од 36 месеци (опсег 1-137 месеци) без знакова обољења било је 215 болесника (76%). У целој групи свеукупно петогодишње преживљавање било је 68%, а десетогодишње 47%. Преживљавање без напредовања болести током пет година забележено је код 63%, а током десет година код чак 54% болесника.

Током радиотерапије код 200 болесника нашег истраживања (71%) откривене су акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен, при чему су код 120 болесника (43%) уочене компликације на неколико органа истовремено. Компликација није било код 83 болесника (29%). Акутне компликације на само једном органу од ризика забележене су код 80 болесника (28%). Радијациони дерматитис као једина компликација утврђен је код 29 болесника (10,5%), а ентеритис праћен дијарејом код 26 (9%). Циститис праћен дизуријом уочен је код 18 болесника (6%), а проктитис код седам (2,5%).

Од 29 испитаника код којих је као компликација установљен радијациони дерматитис, код 13 болесника (44%) ова реакција је била умерено изражена у виду благог едема коже и почетне влажне десквамације (градус II), што није захтевало обуставу зрачења, а санирана је применом симптоматске терапије. Теже компликације (градуса III) забележене су код осам болесника (28%). Код 26 болесника код којих је једина компликација током радиотерапије био радијациони ентеритис, ова компликација је најчешће била слабо изра-

Табела 3. Број болесника према градусу акутних компликација (скала RTOG)
Table 3. Number of patients according to acute toxicity grade (RTOG scale)

Градус Grade	Дерматитис Dermatitis	Циститис и дизурија Cystitis and dysuria	Дијареја Diarrhoea
I	8 (28%)	9 (50%)	16 (61%)
II	13 (44%)	6 (30%)	9 (35%)
III	8 (28%)	3 (20%)	0 (0%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Укупно Total	29 (100%)	18 (100%)	26 (100%)

жена (градус I, 61%) и санирана је симптоматском терапијом. Међутим, код једног болесника установљен је изражени ентеритис градуса IV, праћен профузном дијарејом, крварењем и претећом перфорацијом. Код 18 болесника једина компликација радиотерапије био је циститис праћен дизуријом. У 50% случајева симптоми ове реакције су били сасвим благи (циститис и дизурија градуса I), док су теже компликације (градус III) биле знатно ређе заступљене, а обустава зрачења и преписивање симптоматске терапије били су потребни само у 20% случајева. Циститис и дизурија градуса II забележени су код шест болесника (30%) (Табела 3).

Удружене акутне компликације на два или више органа истовремено уочене су код 120 болесника. Код 63 болесника (22%) ове компликације су се истовремено јављале на уринарном и дигестивном тракту (циститис, дизурија и дијареја) и најчешће су биле слабо до умерено изражене (градуса I-II).

По завршетку радиотерапије посебно су забележене касне компликације. Велика већина испитаника није имала никаквих тегоба у смислу касних последица зрачења (225 болесника, 79,5%), док су се касне компликације јавиле код 58 болесника (20,5%). Најчешћа касна компликација била је постирадијациона фиброза коже, уочена код 34 испитаника (12%); следе хро-

нични проктитис, забележен код 11 болесника (4%), и стриктура уретре, дијагностикована код 13 болесника (4,5%). Постирадијациона фиброза коже је код свих болесника била слабо до умерено изражена (градус *I-II*), у виду благе до умерене атрофије коже, телеангиектазија и проређења косматости. Хронични проктитис је такође код свих болесника био ниског градуса (*I-II*) и испољавао се повременим дијарејама и појачаним мотилитетом црева. Ниједан болесник није имао тешке касне компликације ни на једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен. С обзиром на то да су све касне компликације биле ниског градуса (*I-II*), нису битно утицале на квалитет живота болесника лечених радикалном радиотерапијом.

ДИСКУСИЈА

Акутне компликације радиотерапије, према резултатима нашег истраживања, биле су заступљене у значајном проценту (71%). Најчешћа акутна компликација био је радијациони дерматитис (10,5%); следе ентеритис (9%), циститис праћен дизуријом (6%) и проктитис (2,5%). Акутне компликације током радиотерапије нису се испољиле код 29% испитаника. Према подацима из литературе, учесталост акутних компликација радикалне радиотерапије је око 60%. Као најчешће акутне компликације наводе се радијациони циститис и дизурија (око 20%), затим проктитис и дијареја (око 15%), док су компликације на кожи спорадичне [7, 9].

Акутне компликације радиотерапије код испитаника нашег истраживања биле су углавном ниског градуса (градус *I* у 28-61%, градус *II* у 33-40% случајева); теже компликације (градус *III*) забележене су код 20-28% болесника, док је код само једног испитаника уочена компликација градуса *IV* у виду израженог ентеритиса. Према наводима других аутора, заступљеност сасвим блажих компликација (градус *I*) је 50-90%, умерено изражене компликације (градус *II*) јављају се у 20-45% случајева, а изражене, тешке и дуготрајне у 1-4% случајева [7, 9]. Бола (*Bolla*) и сарадници [13] су у својој студији која је обухватила 195 болесника с карциномом простате лечених само радиотерапијом установили дијареју градуса *III* код 22 испитаника (11%), дизурију градуса *III* код 10 (5%), а дерматитис градуса *III* код четири болесника (2%).

У литератури постоји нешто више података о касним компликацијама радиотерапије карцинома про-

стате, а њихова заступљеност на појединим органима од ризика разликује се од аутора до аутора. Најчешћа касна компликација код испитаника нашег истраживања била је фиброза коже (12%). Хронични проктитис је уочен код 4% болесника, а стриктура уретре код 4,5%. Љ. Јелић и сарадници [9] су у групи од 170 болесника с карциномом простате лечених радикалном радиотерапијом установили касне компликације код 37 болесника (22%): најчешћа компликација била је фиброза коже, уочена код 26 болесника (15,3%), проктитис је откривен код седам (3,8%), а стриктура уретре код четири болесника (2,4%). У светским студијама које су обухватиле више од 100 испитаника с карциномом простате лечених конвенционалном радикалном радиотерапијом касне компликације се најчешће јављају на дигестивном тракту (23-50%), а нешто ређе и на уринарном тракту (17-42%) [5, 14, 15].

Све касне компликације установљене код испитаника током нашег истраживања биле су ниског градуса (*I-II*) и нису битно утицале на квалитет живота болесника. Ниједан болесник није имао тешке постирадијационе секвеле градуса *III* и *IV*. Велике студије *RTOG* показују да су касне компликације код више од 50% болесника безначајне или благе, док се тешке компликације (градуса *III* и *IV*) јављају код свега 0,5-2% болесника [4, 5]. Дирнали (*Dearnaley*) [7] је у својој студији која је обухватила 1.000 испитаника с карциномом простате лечених радикалном радиотерапијом забележио касне компликације (стриктура уретре, проктитис и дерматитис) ниског градуса код 16-19% болесника. Код само 1-3% испитаника касне компликације су биле значајно изражене и било их је потребно хируршки лечити.

ЗАКЉУЧАК

Иако је радикална радиотерапија агресивна врста терапије, подношљивост је релативно добра. Код великог броја болесника се током зрачне терапије испољавају акутне компликације на барем једном органу од ризика укљученом у зрачни волумен, али су оне обично ниског градуса (*I-II*) и захтевају обуставу зрачне терапије само у 20% случајева. Касне компликације су ређе заступљене и такође су најчешће ниског градуса (*I-II*), те не утичу битно на квалитет живота болесника с карциномом простате.

LITERATURA

- Ames DC, Gray M. Voiding dysfunction after radiation to the prostate for prostate cancer. *J WOCN*. 2000;27:155-67.
- Fransson P, Widmark A. Late side effects unchanged 4-8 years after radiotherapy for prostate cancer. A comparison with age-matched controls. *Cancer*. 1999;85(3):678-88.
- Jelić Lj, Stojanović S. Radioterapija karcinoma prostate. In: Hadži-Đokić J. Lokalizovani karcinom prostate. Beograd: Elit Medica; 2005. p. 109-18.
- Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(4):935-9.
- Fransson P, Widmark A. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer*. 1994;74:2520-32.
- Dearnaley DP, Khoo V, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy of in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-72.
- Dearnaley DP. Radiotherapy and combined modality approaches in localised prostate cancer. *Prostate cancer: Educational book*. Lisbon: ECCO 11; 2001. p. 137-40.
- Gazzda MJ, Lawrence R, Coia MD. Radiation treatment planning and techniques. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Huntington NY: Medical, Surgical & Radiation Oncology; 1996/97. p. 593-604.
- Jelić Z, Stojanović S, Popov I. Radiotherapy in prostate cancer treatment. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2005; 2(4):93-102.
- Chao KSC, Perez C, Brady L. Radiation oncology: management decision. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002. p. 49-55.
- Međunarodna unija za borbu protiv raka (UICC). Prostata. In: Sobin LH, Wittekind Ch. TNM klasifikacija malignih tumora. Beograd: Društvo Srbije za borbu protiv raka; 2002. p. 184-7.
- Common Toxicity Criteria version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Cancer therapy graduation programme. RTOG: Late radiation morbidity scoring system. Revised March 23 1998. Published April 30 1999.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5): 295-300.
- Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomised dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology*. 1998;51(6):991-7.
- Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer*. 1987;60:1489-99.

Acute and Late Toxicity in Radical Radiotherapy of Prostate Cancer

Tatjana Josifovski¹, Cane Tulić², Aleksandar Milošević³, Ljiljana Radošević-Jelić¹

¹Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Clinical Institute for Urology, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Although radical radiotherapy has proved to be a successful method in prostate cancer treatment, the conventional (box) technique can result in significant adverse events.

Objective The objective of our study was to estimate the frequency, type and severity of acute and late toxicity in radical radiotherapy of prostate cancer.

Methods In a clinical retrospective study, we included 283 patients with histologically confirmed prostate cancer. All our patients received radical, conventional radiotherapy using the four-field technique. The study was performed at the Radiotherapy Department of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia between January 1991 and December 2005. During regular follow-up, we analysed the frequency, type and severity of acute and late toxicity.

Results Two thirds (71%) of our patients had acute toxicity

of at least one organ within the radiation field. Most frequent complication was radiation dermatitis (10.5%), and enteritis (9%), cystitis (6%) and proctitis (2.5%). Acute adverse events were mostly low grade (I and II, 28-61%). Late complications were registered in 20.5% of patients. Skin fibrosis was most frequent (12%). Chronic proctitis was detected in 4% and urethral stricture in 4.5% of our patients. All late complications were low grade.

Conclusion Treatment tolerance of radical radiotherapy is relatively good. Although most patients develop acute toxicity, it is commonly low grade and requires the interruption of radiotherapy treatment in 20% of patients only. Late toxicity is rarer than acute and, in most cases, it does not affect the quality of life.

Keywords: prostate cancer; radical radiotherapy; acute toxicity; late toxicity