Hipofrakcionirano zračenje raka prostate

Čobo, Dina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:373084

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Dina Čobo

HIPOFRAKCIONIRANO ZRAČENJE RAKA PROSTATE

ZAVRŠNI RAD

Split, 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Dina Čobo

HIPOFRAKCIONIRANO ZRAČENJE RAKA PROSTATE

HYPOFRACTIONATED RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER

Završni rad / Bachelor's Thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

Split, 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Anatomija prostate 1

1.2. Karcinom prostate 2

1.2.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma prostate 2

1.2.2. Patohistologija 4

1.2.3. Određivanje stupnja proširenosti bolesti 5

1.2.4. Liječenje raka prostate 7

2. CILJ RADA 10

3. IDEJA HIPOFRAKCIONIRANJA 11

3.1. Radioterapija prostate 11

3.2. Vrste radioterapije 11

3.2.1. Teleradioterapija 11

3.2.2. Brahiterapija 13

3.3. Radiobiološke osnove frakcioniranog zračenja 13

3.3.1. Uloga “4 R” 14

3.4. Vrste hipofrakcioniranja 15

4. FIZIKA HIPOFRAKCIONIRANJA 17

4.1. Izoefektne veze 17

4.2. Linearno kvadratni izoefektni model – α/β omjer 17

4.3. Histogram odnosa doze i volumena 19

4.4. Protokol snimanja (CT simulacija) 21

5. KLINIČKA ISKUSTVA 22

5.1. Usporedba hipofrakcioniranja s konvencionalnim frakcioniranjem 22

5.2. Toksičnost zdravog tkiva 23
5.3. Upotreba ultrahipofrakcioniranja 24
5.4. Usporedba ultrahipofrakcioniranja i konvencionalnog načina frakcioniranja 25
5.5. Uloga IMRT-a i IGRT-a 26
5.6. Novije metode hipofrakcioniranja 26
5.7. Učinak hipofrakcioniranja protonima 27
5.8. Usporedba IMRTa, protona i stereotaksijske radioterapije 28
5.9. Kvaliteta života nakon terapije česticama 30
6. ZAKLJUČCI 31
7. LITERATURA 32
8. SAŽETAK 36
9. ŽIVOTOPIS 38

1. UVOD

Rak prostate jedan je od najčešćih tumora muškaraca diljem svijeta (1.). U Republici Hrvatskoj 1. je po stopi incidencije od 21% sa 13 229 novooboljelih od malignih bolesti u 2017. godini. Iste godine od raka prostate umrlo je 785 muškaraca (2.). Postao je vodeća briga u svijetu zbog visoke stope incidencije i manjka simptoma. Radikalna radioterapija je česta metoda liječenja lokaliziranog i lokalno uznapredovalog raka prostate, a u posljednje vrijeme rabi se i u određenim slučajevima liječenja metastatske bolesti.

Ne reagiraju sva tkiva jednako na ionizirajuće zračenje. Podjela ukupne doze na nekoliko frakcija štedi zdravo tkivo jer dopušta popravak oštećenja, a povećava oštećenje tumora zbog reoksigenacije i preraspodjele stanica kroz različite faze staničnog ciklusa. Tako je kod većine tumora, ali karcinom prostate je iznimka. Karcinom prostate radiorezistentan je tumor s niskim α/β omjerom koji na zračenje reagira kao kasno odzivna tkiva. Pretpostavljalo se da će se s manjim brojem frakcija, ali povećanim dozama po frakciji, postići jednaka učinkovitost uz mnoge druge prednosti.

1.1. Anatomija prostate

Prostata je neparni organ urogenitalnog sustava muškaraca koji izgledom podsjeća na kesten. Sastoji se od žljezdanog tkiva koji zauzima 70% ukupne mase dok ostalih 30% čini glatko-mišićno tkivo. Masa prostate zdravog muškarca iznosi otprilike 20 grama. Težina i oblik variraju kod starijih muškaraca. Nalazi se ispod mokraćnog mjehura, a između preponske simfize i rektuma. Sa simfizom je povezuju ligamenti i mišić *puboprostaticus*. Stražnju stranu prostate i prednju stranu rektuma dijeli *Dennonvillerova fascija* koja najčešće sprječava širenje karcinoma prostate na rektum. Baza joj je okrenuta prema gore i vezana je uz mokraćni mjehur i sjemene mjehuriće. Kroz centralni dio prostate prolazi početni dio mokraćne cijevi i oba ejakulacijska voda. Vrh prostate okrenut je prema dolje i leži na gornjoj fasciji urogenitalne dijafragme (3.).

Prostatu dijelimo na 4 dijela-: prednja fibromuskularna stroma, centralna zona, periferna zona i periprostatičko tkivo. Na prostati razlikujemo dva lobusa, desni i lijevi, dok se između ejakulacijskih vodova i mokraćne cijevi nalazi srednji lobus. Kod starijih

muškaraca srednji lobus često je povećan zbog benigne hiperplazije koja pritiskom mokraćne cijevi otežava pražnjenje mokraćnog mjehura. Benigna hiperplazija prostate i karcinom prostate nastaju u žljezdanom dijelu tkiva (4.). Arterijsku opskrbu prostate čine vezikalne i rektalne arterije. Vensku drenažu omogućuju parni prostatički i vezikalni pleksus koji se slijevaju u unutarnje ilijakalne vene. Limfa završava u limfnim čvorovima blizu zajedničke i unutarnje ilijakalne arterije, te sakralnim i obturatornim limfnim čvorovima. Autonomnu inervaciju čine živci pelvičkog pleksusa i ganglijske stanice koje su najbrojnije (3.).

1.2. Karcinom prostate

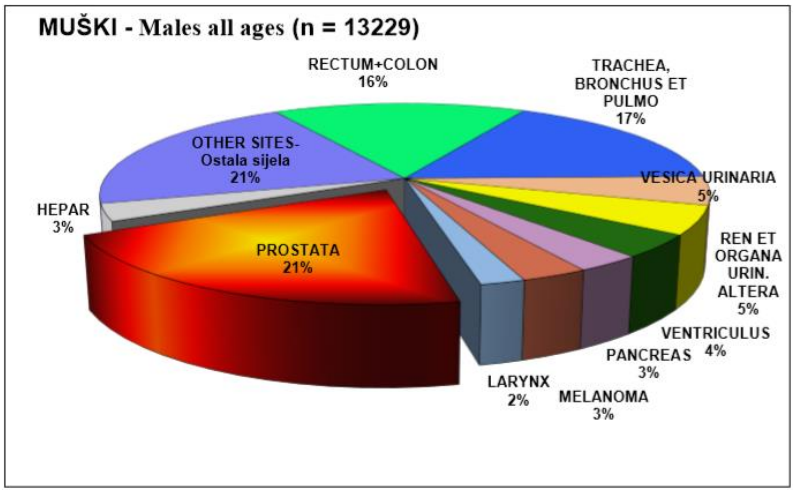
Karcinom prostate najčešće sporo raste i ne uzrokuje jasne simptome maligne bolesti već ga otkrivamo zahvaljujući probirom baziranim na prostata specifični antigen (PSA) tumorskom biljegu upotpunjenim digitorektalnim pregledom (5.). PSA je protein kojeg stvaraju žljezdane stanice prostate. Kod normalne funkcije prostate PSA izlučuje se samo u sjemenoj tekućini prilikom ejakulacije. Povećana vrijednost PSA ne označava isključivo malignu bolest (4.).

Unazad par godina, patolozi su vjerovali da su maligne lezije isključivo metastatske i progresivne. Rice je godinama proučavao lezije prostate i uvidio da postoje lezije bez kliničkih simptoma. Okultni ili latentni karcinom prostate otkriva se prilikom obdukcije kod 50 % muškaraca Sjeverne Amerike i Europe koji su umrli u dobi iznad 70 godina. Latentni karcinom premalen je da izazove simptome i dobro je diferenciran, te zbog toga klinički manje važan. Dokazano je da pod utjecajem rizičnih čimbenika okultni se pretvara u klinički značajan karcinom (5.).

1.2.1. Epidemiologija i etiologija karcinoma prostate

Rak prostate predstavlja najčešći karcinom muškaraca druge i treće životne dobi u Europi. Zadnja dva desetljeća njegova incidencija naglo raste (6.). U Hrvatskoj, prema izvještaju Registra za rak za 2017. godinu, karcinom prostate nalazi se na prvom mjestu ispred karcinoma traheje, bronha i pluća. Ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti kod muškaraca iznosio je 13 229, od čega 21% čini rak prostate (slika 1.). Ukupno je dijagnosticirano 2 794 karcinoma prostate u 2017. godini, a od njega je umrlo 785 muškaraca.

U Hrvatskoj stopa incidencije raka prostate iznosi 140,4 dok standardizirana stopa (svjetskog pučanstva) iznosi 65,1 (2.).



Slika 1. Najčešća sijela raka kod muškaraca u Hrvatskoj u 2017. godini

(preuzeto s: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb: Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj 2017- Bilten 42.)

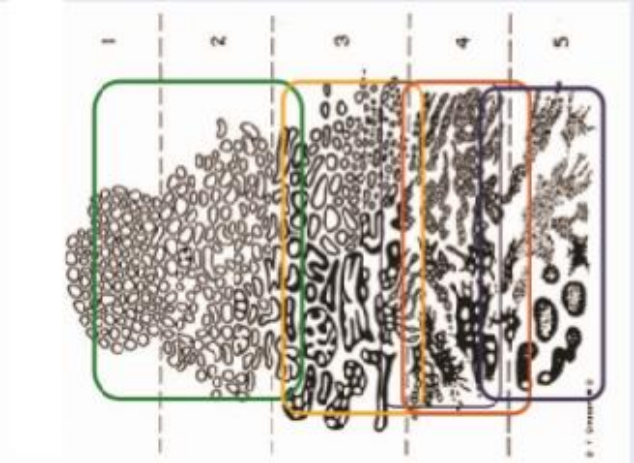
Jedini poznati čimbenici rizika za karcinom prostate su dob, rasa i obiteljsko nasljeđe. Proučavanjem krivulja incidencija specifičnih za dob otkriveno je da rizik od raka prostate naglo raste nakon 50. godine života, a svoj maksimum postiže u dobi od 70 do 74 godine. Nalazi obdukcije potvrđuju dugo indukcijsko razdoblje raka i da mnogi muškarci imaju početne lezije već u tridesetim godinama života. Dokazano je da kod Afroamerikanaca rizik od raka prostate veći je za 60% naspram bijelaca, a smrtnost udvostručena. Postoje konfliktni podaci oko razlike mortaliteta Afroamerikanaca i bijelaca. Još se istražuje postoji li razlika među rasnim skupinama zbog socioekonomskog statusa zemalja ili zbog razlike u biologiji. Epidemiološke studije provedene pedesetih godina prošlog stoljeća utvrdile su da otac ili brat s rakom prostate udvostručavaju rizik za pojedinca. Rizik se povećava s većim brojem rodbine s rakom prostate. Rizični čimbenici koji se još uvijek istražuju su debljina, prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama, crvenim mesom, sojinim proizvodima, hormoni, itd (7.).

1.2.2. Patohistologija

Rak prostate u patohistološkoj slici definiran je različitim vrstama rasta i širenja. Konačna dijagnoza karcinoma prostate ovisi o patohistološkoj biopsiji prostate, prostatektomiji ili uzorku transrektalne disekcije (8.). Najzastupljeniji karcinom prostate je acinarni adenokarcinom koji nastaje iz epitela perifernih žlijezda. Često metastazira u kosti, limfne čvorove, kasnije i u visceralne organe. Kod samo 5 % slučajeva, uz acinarni nalazi se i duktalni adenokarcinom iz kanalića prostate. Urotelijalni karcinom javlja se kod 1-4% slučajeva i nastaje iz proksimalnog dijela duktusa prostate. Planocelularni i adenoskvamozni karcinomi zastupljeni su samo kod 1 % pacijenata. Sarkomatoidni karcinom je najrjeđi, ali vrlo agresivan s lošom prognozom. Petogodišnje preživljenje je samo kod 41% pacijenata (9.).

Za određivanje patohistološkog nalaza jako je bitan histološki gradus koji se često izjednačava s diferencijacijom neoplastičnih stanica. Kod adenokarcinoma prostate gradus se određuje najčešće Gleasonovim sustavom, no neki laboratoriji koriste sustav Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Gleasonov sustav bazira se na karakteristikama rasta tumora, a metoda SZO promatra nuklearnu anaplaziju i sposobnost tumora da formira žlijezde. Kod obje metode potrebna je interpretacija tkivnih slojeva obojenih hemalaun-eozinom uz pomoć svjetlosnog mikroskopa. Na patohistološkoj dijagnozi i Gleasonovom zbroju bazira se liječenje karcinoma prostate. Gleasonov zbroj je određivanje stupnja diferencijacije karcinoma nakon histološkog pregleda uzorka tkiva dobijenog transrektalnom biopsijom, transuretalnom resekcijom prostate ili radikalnom prostatektomijom. To je pokazatelj koliko se tumorske stanice razlikuju od zdravih stanica pod mikroskopom. Manje agresivni tumori više nalikuju na zdravo tkivo, dok agresivniji tumori ne nalikuju na normalno tkivo. Patolog određuje dva područja koja će ocjenjivati: područje na kojem su najočitije patološke promjene i područje gdje su manje zastupljene. Promatranjem rasporeda stanica unutar tumora dodjeljuje ocjenu 3-5 za svako područje. Dobivena dva rezultata se zbrajaju i dobije se ukupni rezultat u rasponu od 6 do 10. Najniža ocjena 6 označava rak niskog stupnja, broj 7 je srednji stupanj, a brojevi 8-10 predstavljaju karcinome visokog stupnja dediferencijacije. Što je viši stupanj dediferencija cije, tumori brže rastu i brže se šire.

Gleasonov zbroj često se pridodaje jednoj od pojednostavljenih grupa (slika 2.) koje služe kao odrednice u liječenju (10.).



Slika 2. Gleasonov pojednostavljeni crtež pet razreda karcinoma prostate

(preuzeto s: Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. Medicina Fluminensis. 2017; 53 (3).)

Zaokruženi dijelovi na slici otprilike pokrivaju gradusne skupine. Na lijevoj strani slike vidi se 1. stupanj koji je najbolje diferencirani tumor s ograničenim žarištem, dok na skroz desnoj strani prikazan je 5. stupanj uz najlošiju diferencijaciju uz solidna područja rasta (8.).

1.2.3. Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Povišena vrijednost PSA nije dovoljna za potvrdnu dijagnozu karcinoma prostate. Digitorektalni pregled (DRE), laboratorijski testovi, radiološke pretrage i transrektalna biopsija prostate neophodni su za dijagnosticiranje raka prostate. Određivanje stadija karcinoma je opisivanje lokalizacije primarnog sijela, stupnja proširenosti i odnos s okolnim tkivom. Poznavanje stadija karcinoma pomaže liječniku odrediti što bolju terapiju, prognozu i praćenje razvoja bolesti. Postoje različiti sustavi određivanja stadija za različite karcinome. Za karcinom prostate postoje dvije vrste: kliničko i patološko određivanje stadija. Klinička procjena stadija temelji se na rezultatima digitorektalnog pregleda pacijenta, PSA rezultatima

i Gleasonovom zbroju prije samog liječenja pacijenta. Po potrebi pacijent se šalje dodatno na rendgen, CT (*eng. Computed Tomography*) ili MRI (*eng. Magnetic Resonance Imaging*) snimanje za što detaljniju dijagnozu. Patološka procjena stadija temelji se na patohistološkom nalazu određenog uzorka (bioptata ili tkiva dobijenog radikalnom prostatektomijom). Danas za određivanje stadija većine maligniteta liječnici najčešće koriste TNM klasifikaciju prihvaćenu od AJCC (*eng. American Joint Comittee on Cancer*). TNM klasifikacija predstavlja skraćenice tri kategorije kod koje slovo T predstavlja veličinu i lokalizaciju primarnog tumora, slovo N predstavlja proširenost na regionalne limfne čvorove i slovo M koje se odnosi na udaljene metastaze (10.). Cilj klasifikacije je što preciznije odrediti stupanj proširenosti pojedinog karcinoma pomoću različitih razina unutar svakog slova (tablica 1.). Slova i brojevi ne znače uvijek isto za svaku vrstu karcinoma. Karcinomi u prvoj fazi imaju bolje prognoze zbog manjeg napredovanja i ranog otkrića, dok karcinomi viših faza su nerijetko prošireni i agresivniji (11.). Konačno definiranje stupnja proširenosti i diferencijacije sastoji se od Gleasonovih grupa, TNM sustava i vrijednosti PSA (10.).

Tablica 1: TNM osnovna klasifikacija karcinoma prostate (11.)

STADIJ		KARAKTERISTIKE
primarni tumor (T)	TX	primarni tumor ne može se opisati
	T0	nema dokaza postojanja primarnog tumora
	Tis	carcinom in situ (karcinom se nije proširio na okolna tkiva)
	T1-T4	veličina i/ili proširenost primarnog tumora
zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova	NX	regionalni limfni čvorovi ne mogu se opisati
	N0	nema zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
	N1-N3	broj i proširenost na limfne čvorove
udaljene metastaze (M)	M0	bez udaljenih metastaza
	M1	udaljene metastaze postoje

1.2.4. Liječenje raka prostate

Odluku o liječenju raka prostate donosi se na multidisciplinarnom timu specijalista, a liječenje eventualno može započeti i prije timske odluke u slučaju hitnih situacija koje ugrožavaju život bolesnika. Cilj multidisciplinarnog tima je u što kraćem vremenu donijeti ispravan i detaljan odabir liječenja. Prilikom donošenja odluke za svakog pacijenta, promatraju se stadij i stupanj diferencijacije tumora, zdravstveno stanje i životna dob, te pozitivni i negativni učinci liječenja na kvalitetu života pacijenta. Primarna podjela liječenja je na radikalnu i palijativnu. Radikalno liječenje ima cilj izlječenja pacijenta, a palijativno liječenje je ublažavanje simptoma bolesti i održavanje kvalitete života kod neizlječivih slučajeva. Vrste liječenja lokaliziranog/lokoregionalno proširenog raka prostate su: promatranje, lokalna i sistemska terapija.

Prvu skupinu čine aktivni nadzor i pažljivo čekanje. Aktivni nadzor je kontrola rasta tumora pomoću DRP-a (digitorektalnog pregleda), transrektalnim biopsijama i redovitim PSA testovima. Provodi se kod malih, sporo rastućih tumora koji nemaju simptome. Prednost aktivnog nadzora je održavanje kvalitete života pacijenta, a nedostatak je povećani broj nužnih biopsija. S druge strane, pažljivo čekanje metoda je koja ne uključuje biopsije i aktivne preglede. Koristi se kod muškaraca s težim zdravstvenim stanjima koji ne mogu primati agresivnije oblike liječenja ili kod muškaraca koji ne žele terapiju. Prednosti metode su manjak rizika, nuspojava i troška povezanih s liječenjem. Najveći nedostatak je mogućnost rasta i proširenja tumora na ostatak tijela.

Lokalnu terapiju čine radikalna prostatektomija, radioterapija, krioterapija i žarišna terapija (posljednje dvije terapije nisu standardne). Postoje različite kirurške tehnike radikalne prostatektomije: laparoskopska, robotski asistirana laparoskopska i retropubična. Laparoskopska radikalna prostatektomija je operacija potpomognuta malim alatima i kamerom. Manji je gubitak krvi robotskom operacijom nego drugim metodama. Prilikom retropubične radikalne metode kirurg kroz rez u donjem dijelu trbuha uklanja tkivo prostate. Glavna prednost radikalne prostatektomije je uklanjanje tumorskog tkiva. Kirurgija je metoda prvog izbora kod karcinoma koji se nisu proširili izvan prostate. Rizik operacije je mogućnost krvarenja ili infekcije, dok kod nekih muškaraca javlja se erektilna disfunkcija i

urinarna inkontinencija (najčešće u kombinaciji s radioterapijom). S druge strane, kod nekih muškaraca operacija olakšava takve posljedice uzrokovane tumorom.

Krioterapija je metoda zamrzavanja tkiva prostate s ciljem uništavanja stanica raka. Radi se pod općom anestezijom i namijenjena je muškarcima koji nisu dobri kandidati za operaciju ili radioterapiju. Postupak se izvodi uz pomoć posebnih igala koje se postavljaju ispod kože i onda ultrazvukom usmjerava se postupak zamrzavanja. Otkrivene su nuspojave kao što su inkontinencija, problem s mokraćom ili crijevima, erektilna disfunkcija i nastanak fistule. Fistula je kanal koji nastaje nakon operacije između uretre i rektuma koji može uzrokovati proljev ili infekcija mjehura (12.).

Žarišna terapija sastoji se nekoliko pristupa; ultrazvuk visokog intenziteta, žarišna krioablacije i nepovratna elektroporacija. Ultrazvuk visokog intenziteta - HIFU (*eng. High Intensity Focused Ultrasound*) koristi energiju zvučnih valova da ubije tumor pregrijavanjem njegovih stanica uz pomoć MR skeniranja. Žarišna krioablacija je metoda kod koje uz pomoć tankih igala označi tumor i smrznu se njegove stanice. Nepovratna elektroporacija radi se provođenjem električne struje kroz tumor uz pomoć NanoKnife-a. Struja stvara vrlo sitne izvore (pore) u stanicama tumora koje vode do smrti stanice. Za muškarce s malim i lokaliziranim tumorom prostate, žarišna terapija je metoda liječenja zbog ubijanja malenih tumora unutar prostate bez uništavanja cijelog organa.

O radioterapiji kao načinu liječenja raka prostate reći ću nešto više u idućem poglavlju.

Što se tiče sistemskog liječenja raka prostate, dijelimo ga na hormonsku terapiju, imunoterapiju i kemoterapiju. Stanice raka prostate koriste hormone testosteron za rast. Hormonska terapija je poznata kao i terapija deprivacije androgena (ADT). ADT blokira ili snižava razinu testosterona i drugih muških hormona s ciljem usporavanja rasta tumora. Provodi se kirurški ili lijekovima. Kirurški se odstrane testisi i žlijezde koje proizvode testosteron (orhidektomija). Od lijekova postoje inhibitori hormona koji oslobađaju luteinizirajući hormone (LH-RH) i oni su ili agonisti ili antagonisti. Uloga im je sprječavanje organizma u proizvodnji testosterona. Drugi lijekovi su steroidni i nesteroidni anti-

androgensi koji blokiraju rad testosterona. Česte nuspojave su srčane bolesti, dijabetes, slabljenje kostiju, umor, gubitak seksualnog nagona, itd.

Kemoterapija koristi lijekove za uništavanje stanica tumora po cijelom tijelu. Koristi se za napredne faze raka prostate kada je tumor metastazirao u druge dijelove tijela. Lijekovi koje dajemo intravenski ili oralno, kruže krvotokom i ubijaju svaku stanicu koja brzo raste. Upravo zbog ubijanja i zdravih stanica pažljivo se kontrolira doza i učestalost terapije. Kemoterapija se uobičajeno kombinira s drugim metodama, prvenstveno antiandrogenom terapijom. Nuspojave ovise o lijeku, dozi i vremenu liječenja. Najčešće nuspojave su malaksalost, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak kose, hematološka toksičnost i povećan rizik od infekcija (12.).

Imunoterapija pomaže imunološkom sustavu pacijenta da pronađe i napadne stanice raka. Postoji nekoliko pristupa koji se koriste, ali većina njih je u kliničkim ispitivanjima i jos nisu odobrena za upotrebu. Sipuleucel-T je jedna odobrena vrsta imunoterapije koja pomaže usporiti rast uznapredovalih karcinoma prostate. Medicinski tim mora ukloniti nezrele imunološke stanice pacijenta, reprogramirati ih da prepoznaju i napadaju stanice raka prostate i kao takve vraćaju se u tijelo pacijenta. Nuspojave postoje, ali blage do umjerene su. Radij-223 nova je metoda koja pokazuje odlične rezultate kod metastatskih bolesti i povećava životni vijek muškaraca. Kroz intravenozni put nakuplja se u kostima muškaraca. Kada se smjesti u kost otpušta malu dozu radijacije, alpha čestičnog zračenja, koje precizno uništava sva mjesta u kosti gdje rastu tumorske stanice (12.).

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je navesti i obrazložiti učinke hipofrakcioniranog zračenja na karcinom raka prostate.

3. IDEJA HIPOFRAKCIONIRANJA

3.1. Radioterapija prostate

Uz kirurgiju, osnovna metoda lokalne terapije je radioterapija koja koristi visokoenergetsko ionizirajuće zračenje za ubijanje stanica tumora prostate. Cijeli proces radioterapije sastoji se od simulacije pacijenta, izrade plana zračenja i provedbe odgovarajućeg plana. Zračenje se provodi x-fotonima, y-fotonima i visokoenergijskim elektronima, ponekad i protonima. Tradicionalno koriste se x-fotoni koji su elektromagnetski valovi određeni energijom. Energija im ovisi o frekvenciji i valnoj duljini zraka jer nemaju masu. X-fotoni nastaju zakočnim zračenjem u rendgenskoj cijevi, a y-fotoni nastaju radioaktivnim raspadom nestabilnih jezgri. S druge strane, protoni su čestice s puno većim nabojem te ioniziraju tkiva na većim dubinama (12.). Cilj radioterapije je maksimalno oštećenje tumorskog uz minimalno oštećenje zdravog tkiva. Razvojem tehnologije današnja radioterapija temelji se na trodimenzionalnoj konformalnoj radioterapiji (3D KRT) i metodi moduliranja intenziteta snopa (IMRT). Uloga 3D KRT-a i IMRT-a je preciznija i konformnija isporuka doza zračenja tumorske mase s maksimalnom zaštitom okolnog tkiva. Tehnike su bazirane na kompjuteriziranoj tomografiji koja omogućava 3D prikaz volumena. Za točnu lokalizaciju tumorskih masa i tjedne provjere pozicije pacijenta koristi se slikovno vođena radioterapija (IGRT). Neoadjuvantna radioterapija, općenito, koristi se prije operacijskog zahvata s ciljem smanjivanja tumorske mase dok se adjuvantna radioterapija koristi nakon operacije s ciljem uništenja mikroskopskih ostataka tumorskog tkiva. Osnovna podjela zračenja raka prostate je na teleradioterapiju i brahiterapiju. Kod teleradioterapijskih uređaja izvor zračenja nalazi se izvan tijela bolesnika, a kod brahiterapijskih uređaja izvor zračenja postavlja se u tijelo pacijenta (13.).

3.2. Vrste radioterapije

3.2.1. Teleradioterapija

Teleradioterapiju dijelimo na terapiju fotonima, elektronima, protonima, neutronima i drugim česticama (12.). Današnjim razvojem tehnologije, linearni akcelerator postao je najvažniji uređaj radioterapije koji proizvodi elektronsko i x-zračenje različitih energija.

Energija x-fotona izražava se u mega voltima (MV), a snop ima mogućnost ozračivanja s dvije energije x-zraka. Princip rada linearnog akceleratora je ubrzavanje elektrona pomoću elektromagnetnih mikrovalova. Osnovni dio uređaja je akceleratorska cijevi koja sadrži niz šupljina koje su podešene na rezonantnu frekvenciju. Na jednom kraju cijevi nalazi se elektronski top koji proizvodi i usmjerava elektrone u cijev. Po sredini cijevi nalazi se magnetron koji je generator mikrovalova. Na drugom kraju cijevi nalazi se izlazni magnet s dvostrukom ulogom. Svrha izlaznog magneta je usmjeravanje elektrona na metu (kod x-fotona) ili na raspršivačku foliju (elektronski snop), te propuštanje elektrona određene energije. Stativ s kolimatorom neizbježni je dio građe linearnog akceleratora. Stativ je pokretni dio i okreće se oko izocentra, a kolimator određuje oblik i dimenziju snopa. Višelamelarni kolimator pomoću više tankih pločica volframa omogućava prilagodbu oblika terapijskog snopa tumorskom volumenu što rezultira boljoj zaštiti okolnog tkiva. Bolesnički stol mora biti jednak stolu radioterapijskog simulatora zbog kompatibilnosti snopova. Soba u kojoj je smješten akcelerator mora zadovoljavati standard zaštite zbog visokih ionizirajućih energija (14.).

Za protonsku terapiju zaslužan je ciklotron. Ciklotron je akcelerator čestica koji ubrzava visokoenergetske protone u spiralnoj putanji. Sposobnost protona je da na određenoj dubini u tkivu imaju maksimum doze, a nakon toga doza naglo pada na nulu. Na taj način predaju visoku dozu zračenja tumorima na određenim dubinama. Dubina maksimuma određena je energijom protonskog snopa. Najveća prednost protonske terapije je zaštita zdravog tkiva. Nuspojava je manje, ali visoka cijena uređaja onemogućava široku primjenu takve terapije (14.).

Stereotaksijska tjelesna radioterapija (SBRT) isporučuje velike doze zračenja na malo, dobro definirano područje. Koristi jednu dozu ili nekoliko frakcija što je čini najbržom metodom. Ovakva visoka tehnologija zahtjeva visoku preciznost i točnost tijekom cijelog postupka. Rezultat ovisi o ograničavanju pomicanja ciljnog volumena, detaljnoj lokalizaciji, maksimalnom smanjivanju margina planiranog volumena. Sustav imobilizacije pacijenta mora biti jako precizan (15.).

3.2.2. Brahiterapija

Postavljanje izvora zračenja u tijelo bolesnika omogućava predaju visokih doza isključivo ciljnom volumenu uz zaštitu okolnog tkiva. Intenzitet zračenja opada s kvadratom udaljenosti stoga je zdravo tkivo maksimalno zaštićeno. Brahiterapijski uređaji dijele se po brzini doze na LDR (*eng. Low Dose Rate* – do 2 Gy/h), MDR (*eng. Medium Dose Rate* - 2-12 Gy/h) i HDR (*eng. High Dose Rate* – iznad 12 Gy/h) (14.). Prilikom brahiterapije raka prostate s niskom brzinom doze koriste se malene radioaktivne kuglice koje se stavljaju pomoću tankih igli. I nakon završetka tretmana kuglice se ostavljaju u prostati zbog male doze radioaktivnosti. Kod brahiterapije s visokom dozom izvor zračenja ostane u prostati neko vrijeme, te se nakon tretmana uklanjanju svi radioaktivni materijali. Bilo koja vrsta brahiterapije provodi se uz anesteziju (12.).

Uobičajeni radioizotopi i koje koristimo kod brahiterapije su zlato, cezij i paladij. Kod radioizotopa bitno je vrijeme poluraspada, energija fotona i učinak doze. U početku razvoja brahiterapije prostate koristio se izotop zlata (198Au), a daljnjim razvojem koristili su se radioizotopi paladija (103Pd) i joda (125I). Radioizotop cezija (131Cs) pokazao se najboljim zbog vremena poluraspada i niske energije emitiranih fotona. Vrijeme poluraspada 103Pd je 17 dana i energija fotona iznosi 23 keV, a poluvrijeme 131Cs iznosi 9.7 dana s energijom fotona od 29 keV. Također, 131Cs je čisti x-foton emiter koji omogućava isporuku veće ukupne doze u kraćem vremenskom razdoblju (16.).

3.3. Radiobiološke osnove frakcioniranog zračenja

Ciljno mjesto djelovanja zračenja na žive organizme su stanice. Stanice su osnovni građevni element tkiva. Građene su od 80% molekula vode, 15% bjelančevina, 2% lipida i po 1% ugljikohidrata, nukleinskih kiselina i ostalih molekula. Posljedica izlaganja stanica zračenju je unos energije u stanice što može uzrokovati niz kemijskih i bioloških promjena. Zračenje može oštetiti stanicu na izravan i neizravan način.

Izravna oštećenja pogađaju organske makromolekule i vitalne strukture u stanici. Oštećenja stanice su proporcionalna dozi zračenja. Može doći do pucanja stanične membrane, oštećenja mitohondrija, ribosoma, stvaranja vakuola u citoplazmi stanice, te

oštećenje DNA makromolekule. Prekid lanaca DNA molekula posebno je štetan i može biti jednostruk (reverzibilan) i dvostruk (ireverzibilan). Veće doze oštećuju i mehanizme popravka stanice, pa su novonastala oštećenja ireverzibilna i uzrokuju smrt stanice. Upravo na toj činjenici temelji se radioterapija tumora (17.). Izravna oštećenja su vjerojatnija kad se radi o zračenjima visokog linearnog prijenosa energije kao što su neutroni i alfa čestice (13.). Upravo zbog najveće zastupljenosti u ljudskim stanicama, molekule vode imaju najveće šanse za interakciju sa zračenjem. Djelovanje zračenja na molekule vode čini neizravna oštećenja. Neizravnim oštećenjima nastaju slobodni radikali i vodikov peroksid koji su jako toksični (17.). Slobodni radikali jako su reaktivne tvari zbog nesparenog elektrona u vanjskoj ljusci. Zračenja niskog linearnog prijenosa energije (x i y fotoni, elektroni) većinu svojih učinaka ostvaruju djelovanjem slobodnih radikala.

Normalna tkiva razlikuju se po osjetljivosti na ionizirajuće zračenje. Neka tkiva su osjetljivija na zračenje kao npr. koštana srž, gonade, limfni čvorovi, sluznica crijeva, mokraćni mjehur itd. Tkiva koja su manje osjetljivija su dojka, kosti, hrskavično tkivo, mišići, itd. Većina tumorskih stanica malo se razlikuje od zdravih po odgovoru na ionizirajuće zračenje (13.).

3.3.1. Uloga “4 R”

Radioterapija se provodi raspodjelom ukupne doze zračenja na manje frakcije. Takva primjena bazira se na četiri radiobiološka načela koje nazivamo popravak (*repair*), razvrstavanje (*reaasortment*), repopulacija (*repopulation*) i reoksigenacija (*reoxygenation*). Razlikujemo dvije vrste popravaka stanice, a to su popravak subletalnih oštećenja i popravak potencijalno letalnih oštećenja. Popravak subletalnih oštećenja odgovoran je za porast preživljenja zdravih stanica kada ukupnu dozu zračenja primjenimo u više manjih frakcija među kojima postoji vremenski razmak. Popravak potencijalno letalnih oštećenja postupcima nakon zračenja povećava preživljenje stanica. Tijekom radioterapije stanice se nalaze u drugačijim staničnim fazama ciklusa. O staničnoj fazi ovisi i osjetljivost stanice, stoga raspodjela ukupne doze zračenja na manje frakcije povećava učinkovitost zračenja. Stanice su najosjetljivije u kasnoj G2 fazi. Kada staničnu populaciju nekog tkiva izložimo velikoj jednokratnoj dozi zračenja, najveći broj preživjelih stanica bit će u otpornim faza ciklusa.

Ako primijenimo sljedeću dozu odmah nakon prve, neće biti učinkovita- jer su stanice još uvijek u otpornim fazama. Sljedeću dozu ako primijenimo nakon određenog vremenskog razmaka, koji nam omogućava prirodno razvrstavanje stanica kroz faze staničnog ciklusa, povećat će se učinkovitost zračenja. Repopulacija je ponovni rast preživjelih stanica karakteristična za tumorske stanice. Svaka vrsta tumora ima potencijalno vrijeme podvostručenja. Pojava kada zračenje potakne preživjele stanice na dinamičnije dijeljenje nego inače, nazivamo akcelerirana repopulacija. Kisik je senzibilizator zračenja jer čini radijacijska oštećenja ireverzibilnim. Oksigenirane stanice osjetljivije su na zračenje, a reoksigenacija smanjuje tumorski volumen. Radiorezistentni tumori imaju veći broj hipoksičnih stanica i teže se reoksigeniraju. Svrha frakcioniranja je omogućiti oporavak zdravih stanica, promjenu staničnog ciklusa, onemogućiti tumorsku repopulaciju (a potaknuti repopulaciju zdravog tkiva) i povećati radiosenzitivnost tumorskih stanica reoksigenacijom (13.).

3.4. Vrste hipofrakcioniranja

Razlikujemo više načina frakcioniranja radioterapije. Konvencionalno frakcioniranje je podjela ukupne doze na veći broj jednakih doza koje se apliciraju jednom dnevno. Hiperfrakcioniranje je apliciranje dvije ili tri frakcije dnevno. Doza po frakciji je smanjena dok je ukupna doza zračenja povećana. Akcelerirano frakcioniranje koristi dvije ili više dnevnih frakcija. Ukupna doza ostaje jednaka, a trajanje terapije se smanjuje. Hipofrakcioniranje je apliciranje većih pojedinačnih doza u manjem broju frakcija (13.).

U kliničkoj praksi postoje dva pristupa hipofrakcioniranju raka prostate. Umjereno hipofrakcioniranje je definirano veličinom doze 2.4-3.4 Gy po frakciji. Na odabrani raspon doza utjecala su ispitivanja koja će biti kasnije razmotrena. Ultrahipofrakcioniranje predstavlja veličinu frakcije veću ili jednaku 5 Gy i naziva se još ekstremnim hipofrakcioniranjem i stereotaksijskim zračenjem tijela (18.).

Prilikom kovencionalnog frakcioniranja raka prostate koriste se veličine frakcije od 1.8 do 2 Gy temeljene na pretpostavci da tumori manje reagiraju na veličinu frakcije nego normalna tkiva koja kasno reagiraju. Niski α/β omjer veže se uz bolje preživljavanje stanica između

frakcija. Nisu sve vrste tumore jednake i ne reagiraju svi jednako na zračenje. Melanomi i neke vrste sarkoma također imaju niski α/β omjer i nisu dovoljno osjetljivi na standardnu dozu frakcije. Spora proliferacija stanica zaštitni je znak svih tumora s niskim α/β omjerom, pogotovo kod karcinoma prostate visokog stupnja i veće stope rasta. Povećanjem doze željela se postići veća tumorska kontrola i uz pomoć konformalnih radioterapijskih tehnika smanjiti toksičnost. Upravo zbog neuobičajene radiobiologije karcinoma prostate, smanjenje broja frakcija i povećanje doze po frakciji poboljšava osjetljivost karcinoma prostate na zračenje. Raznim analizama s visokim dozama po frakciji prikazane su promjene kod reoksigenacije i preraspodjele stanica tumora što smanjuje ukupan broj frakcija. Hipofrakcioniranje još uvijek nije potpuno istraženo. Mnoga se istraživanja još provode s ciljem otkrića novih prednosti hipofrakcionacije u liječenju karcinoma prostate. Unatoč raznim nedoumicama, postoje čvrsti dokazi koji opravdavaju povećanje doza po frakciji (19.).

4. FIZIKA HIPOFRAKCIONIRANJA

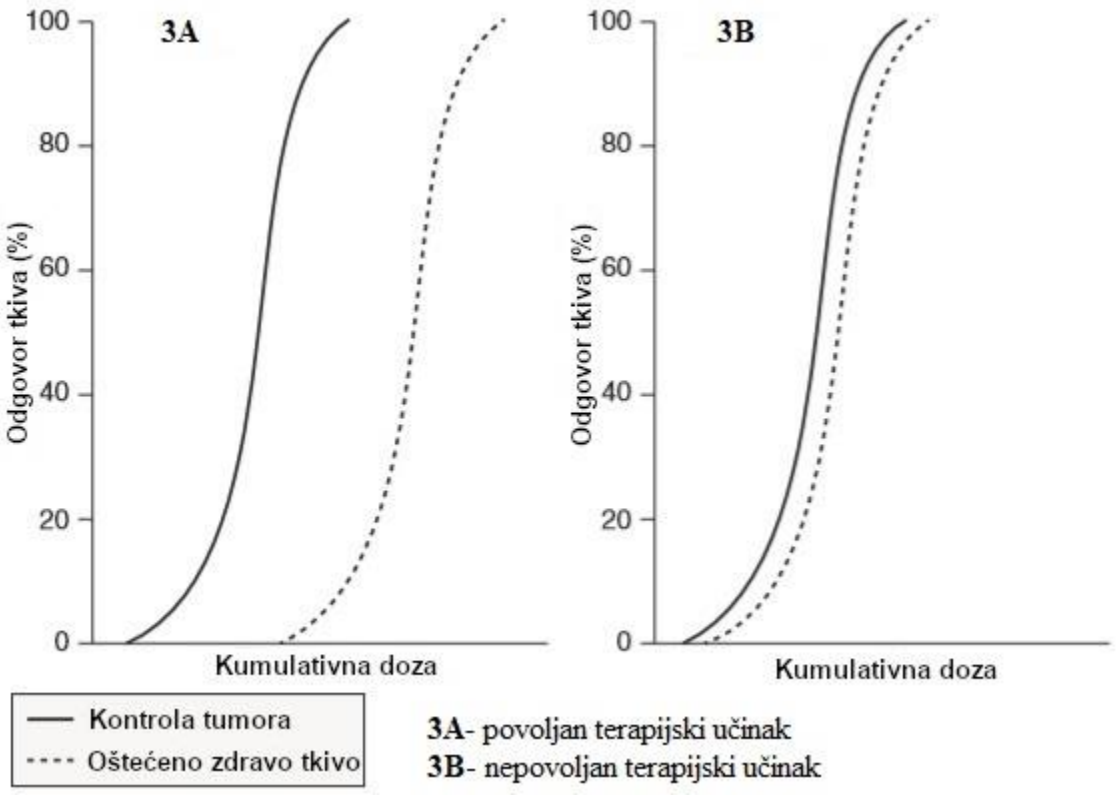
4.1. Izoefektne veze

Nakon što je frakcionirana radioterapija postala nova opcija liječenja tumora, pojavio se problem različitih pristupa frakcioniranju. Različiti liječnici koristili su različite varijabilne parametre kod liječenja jednake vrste tumora. Varijabilni parametri su broj frakcija, doza po frakciji, ukupna doza i ukupno vrijeme liječenja. Kako bi standardizirali sve pristupe frakcioniranju s ciljem kvalitetne usporedbe tumorskog i zdravog tkiva, znanstvenici su uveli pojam ekvivalenata. Ekvivalenti su kombinacije vremena i doze liječenja koje su davale slične rezultate. Nekoliko istraživača objavilo je ekvivalente za kožni eritem koji su činili osnovu za izračun ostalih ekvivalenata zdravih tkiva i odgovora tumora. Za određivanje ekvivalenta određenog tkiva moglo se iscrtavanjem ukupne doze dobiti izoefektna ili izodozna krivulja. Sve kombinacije vremena i doze liječenja koje su sadržavale izoefektnu krivulju u istoj krajnjoj točci, teoretski bi proizvele jednaku reakciju tkiva ili tumora jednake veličine. Tijekom 1930-ih godina nakon tretmana primijetili su komplikacije kod zdravog tkiva i njihovu poveznicu s veličinom doze. Zaključili su da su komplikacije izravna ili neizravna posljedica smrti stanica. Povezali su teže komplikacije s većim dozama i većim brojem mrtvih stanica. Također su zaključili da koža pacijenta može manifestirati više komplikacija i da svako tkivo ima svoj prag tolerancije prije pojavljivanja komplikacija. Ukupna doza izaziva određenu reakciju koji ovisi o radiosenzitivnosti tkiva, dok vrijeme pojavljivanja komplikacija ovisi o procesu obnove tkiva. Nakon mnogih godina promatranja izoefektnih veza, 1969. godine formulirana je NSD (*eng. Nominal Standard Dose*) jednadžba. Pomoću NSD modela ustanovljeno je da je utjecaj broja frakcija važniji od utjecaja ukupnog vremena i doze liječenja. Glavni nedostatak NSD modela je što se bazirao na ranim kožnim reakcijama, a nije predviđao kasnije učinke na zdrava tkiva. S pojavom megavoltažnih linearnih akceleratora koji su liječili tumore duboko u tijelu, umjesto kože, ograničenje doze temelji se na oštećenjima unutarnjih organa (20.).

4.2. Linearno kvadratni izoefektni model – α/β omjer

Vjerojatnost preživljavanja stanica nakon određene doze izonizirajućeg zračenja može se prikazati tzv. linearno - kvadratnim modelom (18.). Početci linearno kvadratnog

izoefektnog modela nastaju kroz eksperimente multifrakcija na miševima. Kroz velike doze po frakciji, broj i interval frakcija promatrali su akutne reakcije kože. Razvijena je nova izoefektna krivulja – recipročna grafika doze pri čemu je ukupna doza prikazana kao funkcija doze po frakciji. Daljnjim istraživanjem otkrili su parametar osjetljivosti frakcioniranja ozračenog tkiva i nazvali ga α/β omjer. Tumorsko tkivo i okolno zdravo tkivo ne reagira jednako na istu dozu zračenja (slika 3). S vremenom se pokazala povezanost α/β omjera i vremena reagiranja na zračenje. α/β omjer je nizak za tkiva koja kasno reagiraju (1-6 Gy), a visok za tkiva koja rano reagiraju kao što su većina tumora (7-20 Gy) (20.).



Slika 3. Usporedba osjetljivosti na zračenje tumorskog i zdravog tkiva

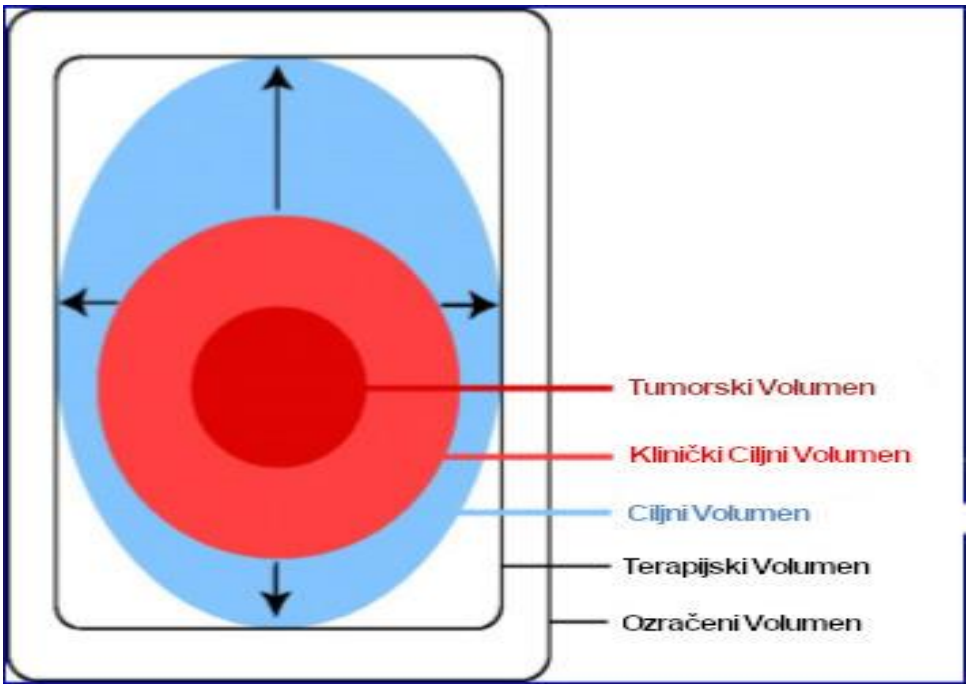
(preuzeto i adaptirano iz: Kaidar-Person O, Chen R, editors. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. Haifa, Izrael: Springer; 2018. str.3)

Karcinomi i akutne reakcije normalnog tkiva najčešće imaju visok α/β omjer koji iznosi oko 10 Gy (21.). No postoje iznimke, kao npr. karcinom prostate i karcinom dojke koji

imaju niži α/β omjer. Karcinom dojke u manjoj mjeri, ali karcinom prostate ima jako niski α/β omjer (1.5-3 Gy) što znači da je relativno radiorezistentan i kasnije reagira na zračenje. Upravo zbog tih saznanja počelo se uvoditi u kliničku praksu hipofrakcionirano zračenje raka prostate. S obzirom na to da je dnevna doza frakcije konvencionalnog frakcioniranja iznosila 2 Gy, pretpostavka je bila da će veće doze po frakciji poboljšati kontrolu tumora bez povećanja toksičnosti okolnog tkiva (23.).

4.3. Histogram odnosa doze i volumena

Svako liječenje karcinoma prostate radioterapijom mora imati plan zračenja koji mora razvnomjerno ozračiti terapijski volumen - PTV (*eng. Planning Treatment Volume*), a minimalno oštetiti rizične organe - OAR (*eng. Organs At Risk*) i preostali volumen rizika. Svaki plan sastoji se od histograma odnosa doze i volumena - DVH (*eng. Dose-Volume Histogram*) i izodoznih krivulja. Terapijski volumen sastoji se od više dijelova. Tumorski volumen naziva se GTV (*eng. Gross Tumor Volume*) označava vidljivi tumor i regionalne limfne čvorove ako su zahvaćeni, CTV (*eng. Clinical Target Volume*) označava spoj GTV-a i mikroskopskog širenja karcinoma, dok PTV obuhvaća CTV i dodatne margine zbog geometrijske nesavršenosti namještanja i pokretanja organa (slika 4.). Terapijski volumen - TV (*eng. Treated Volume)* je sličan PTV-u, dok je ozračeni - IV (*eng. Irradiated Volume*) onaj volumen koji primi 50% doze i indikator je kvalitete zračenja (24.).



Slika 4. Podjela terapijskog volumena

(preuzeto i adaptirano iz: https://www.radiation-therapy-review.com/images/xGTV1.jpg.pagespeed.ic.OKr02Ygn10.jpg)

Sukladnost doze za PTV i OAR je kvantificirana i opisana mnogim vrijednostima. Jedni od njih su radiobiološki indeksi: vjerojatnost kontrole tumora- TCP (*eng. Tumor Probability Control*) i vjerojatnost komplikacije tkiva- NTCP (*eng. Normal Tissue Complication Probability*) koji procjenjuju učinak zračenja na patološka i zdrava tkiva. Jako je važna distribucija doze jer učinak zračenja na tkiva ovisi o raspodjeli doze. Porastom isporučene doze tkivu prostate, raste i rizik od komplikacija organa koji su blizu terapijskom volumenu. Organi od rizika kod hipofrakcioniranja raka prostate su rektum, mokraćni mjehur i glave femura. Komplikacije koje nastojimo izbjeći su oštećenje sluznica mokraćnog mjehura i rektuma, otežano mokrenje, seksualna disfunkcija, crvenilo na koži, itd. Komplikacije nastojimo izbjeći jer otežavaju kvalitetu života pacijenta. Histogram odnosa doze i volumena sastoji se od grafičkog prikaza gdje x-osi predstavlja veličinu doze, a y-os predstavlja volumen tkiva. DVH se radi za svaki PTV i za svaki organ od rizika (24.).

4.4. Protokol snimanja (CT simulacija)

Najčešće se koristi CT uređaj za simulaciju pacijenta (20.). CT simulator radiološki je uređaj koji pomaže odrediti referentne točke, terapijski volumen i poziciju terapijskih polja. Ima prilagođen softver i laserski sustav koji služi preciznom pozicioniranju pacijenata. Postoji nekoliko preinaka u usporedbi s standardnim CT uređajem. CT simulator ima posebni dodatak stolu jer površina stola mora biti ravna kako bi odgovarao stolu linearnog akceleratora i širi otvor kućišta zbog imobilizacijske opreme. Imobilizacija je iznimno važna kako bi pravilno odredili referentne točke na tijelu i kako bi kvaliteta radioterapije kroz svaku frakciju ostala jednaka (17.). Razvijene su brojne strategije za što boljim sačuvanjem okolnih organa, kao što su protokol punjena mokraćnog mjehura prije tretmana da bi se mokraćni mjehur odmaknuo od prostate i rektalni balonski uređaji (18.). Svako snimanje određeno je protokolima koji su standardizirani i kojih se moramo pridržavati. Protokol snimanja za rak prostate je postavljanje pacijenta na stol u ležećem položaju na leđima i s rukama na prsima. Od fiksacijske opreme koristi se fiksacijski sustav za koljena (s plavim podloškom) i odgovarajućim podloškom za glavu. Pacijent mora biti u pravilnom simetričnom položaju kako bi radiološki tehnolog postavio metalne markere na kožu pacijenta. Rade se CT slojevi od 3 mm topografski od L2/L3 kralješka do 1-2 cm ispod malih trohantera glava femura. CT snimke nam služe kako bi onkolog ucrtao crvenom bojom tumorski volumen, radiološki tehnolog označio organe od rizika, a medicinski fizičar napravio plan zračenja (25.).

5. KLINIČKA ISKUSTVA

5.1. Usporedba hipofrakcioniranja s konvencionalnim frakcioniranjem

S obzirom na karakteristike karcinoma prostate, brojne institucije intezivno su proučavale hipofrakcioniranu teleradioterapiju kroz prospektivna klinička ispitivanja lokaliziranog karcinoma prostate. Objavljeno je nekoliko velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima se uspoređivalo konvencionalno frakcioniranje i umjereno hipofrakcioniranje. Istodobno, studije su pokazale sve veću primjenu ultrahipofrakcioniranja. Stoga, Američko društvo za radijacijsku onkologiju (ASTRO), Američko društvo za kliničku onkologiju (ASCO) u suradnji s Američkim urološkim udruženjem (AUA), pokrenuli su razvoj smjernica kliničke prakse zasnovanih na dokazima za korištenje ovih tehnika kod lokaliziranog karcinoma prostate.

Zadnjih 5 godina, kroz kontrolirana istraživanja, dokazana je rana kontrola karcinoma prostate umjerenim hipofrakcioniranjem. Ostali ishodi tumorske kontrole kao što je opće preživljenje, zahtijevaju dodatno praćenje da bi se točno utvrdila dugoročna kontrola kod raka prostate. Dokazi su bazirani na liječenju pacijenata s niskim i srednjim rizikom bolesti jer je većina muškaraca uključena u ta istraživanja imalo te kategorije bolesti. Postoji i veliki broj pacijenata s visokorizičnom bolesti kod kojih se nije pokazala razlika u rezultatima. Dokazalo se da dob, anatomija i komorbiditet pacijenta ne utječu na učinkovitost umjerenog hipofrakcioniranja. Kod većine ispitivanja, isključeni su pacijenti s prethodnim liječenjem karcinoma prostate radioterapijom i pacijenti s ostalim malignim bolestima u prethodnih 5 godina (18.).

Prilikom III faze velikog CHHiP (*eng. Conventional versus Hypofractionated High-dose intensity-modulated radiotherapy for Prostate cancer*) istraživanja na muškarcima s lokaliziranim rakom prostate, pacijenti su randomizirani u dvije skupine. Prva skupina bila je liječena s ukupnom dozom od 60 Gy kroz 20 frakcija, a druga skupina s ukupnom dozom od 74 Gy kroz 37 frakcija. Cilj istraživanja bila je usporedba efikasnosti i toksičnosti između hipofrakcionirane i konvencionalne radioterapije. Između skupina nije bilo značajne razlike u nuspojavama. Rezultati hipofrakcionirane skupine (60 Gy kroz 20 frakcija) nisu se pokazali

inferiornim rezultatima druge skupine. Dapače, hipofrakcioniranje postaje novi standard liječenja lokaliziranog raka prostate teleradioterapijom (21.).

Fox Chase istraživanje faze III bavilo se učinkom hipofrakcioniranja na smanjenje recidiva karcinoma prostate za 50%. Pacijenti sa srednjim i visokim rizikom bolesti randomizirani su u dvije grupe: prva grupa primala je 76 Gy kroz 38 frakcija (tijekom 7.6 tjedana), a druga grupa 70.2 Gy kroz 26 frakcija (tijekom 5.2 tjedana). Petogodišnje stope biokemijskih recidiva među skupinama bile su slične tj. nije bilo značajne razlike između konvencionalnog frakcioniranja i umjerenog hipofrakcioniranja. Paralelno s tim, promatrali su kvalitetu života kod svih pacijenata. Među različitim načinima frakcioniranja, nije pronađena razlika u rezultatima (22.).

5.2. Toksičnost zdravog tkiva

Velika randomizirana kontrolirana ispitivanja faze III i metaanalize uspoređivali su akutnu toksičnost gastrointestinalnog sustava (GI) kod hipofrakcioniranja i konvencionalnog frakcioniranja. Kod obje vrste liječenja pokazala se prisutnost GI toksičnosti nakon 90 - 120 dana terapije. Velika istraživanja PROFIT i HYPRO pokazala su odnos umjerenog hipofrakcioniranja i toksičnosti zdravog tkiva kod pacijenata s lokaliziranim karcinomom prostate. Akutne nuspojave pojavile su se mnogo ranije kod nekih pacijenata liječenih s umjerenim hipofrakcioniranjem, nakon 4-5 tjedana terapije (18.).

Treća faza multinacionalnog PROFIT (*eng. PROstate Fractionated Irradiation Trial*) istraživanja završena je u 27 centara u Kanadi, Australiji i Francuskoj. Jedan dio pacijenata tretirali su s 78 Gy kroz 39 frakcije (konvencionalno frakcioniranje), a drugi dio 60 Gy kroz 20 hipofrakcioniranih frakcija. Kod hipofrakcioniranja, postotak akutnih nuspojava bio je neznačajno veći, a postotak kasnih nuspojava bio je manji u odnosu na konvencionalno frakcioniranje. Još jednom se pokazalo da hipofrakcioniranje nije inferiorno konvencionalnom frakcioniranju (22.).

Prilikom HYPRO (*eng. HYpofractionated irradiation for PROstate cancer*) ispitivanja, dovršenog u Nizozemskoj, dokazale su se povezanosti hematurije i nikturije s umjerenim hipofrakcioniranjem. Potrebno je naglasiti da su prilikom tog istraživanja

korištene veće doze po frakciji, čak 3.4 Gy kroz 19 frakcija. Brojne analize su rađene s pacijentima početnih akutnih i kasnih nuspojava radi usporedbe njihovog stanja nakon liječenja hipofrakcioniranjem. Muškarci s početnim urinarnim i crijevnim simptomima imaju veću vjerojatnost za razvoj akutne toksičnosti nakon teleradioterapije, nakon hipofrakcija, ali i nakon konvencionalnih frakcija. Dobivene vrijednosti uspoređene su s povijesnim standardima konvencionalnog frakcioniranja s povećanom dozom. Kasna toksičnost nakon umjerenog hipofrakcioniranja povezana je sa sljedećim čimbenicima: gastrointestinalnim simptomima, dobi pacijenta i veličinom prostate. Ipak, ovi čimbenici nisu svojstveni hipofrakcionaciji jer su bili povezani i uz konvencionalno frakcioniranje (18.).

Rezultatima III. faze talijanskog istraživanja Regine Elene, umjereno hipofrakcioniranje nije pokazalo povećanje kasne toksičnosti u usporedbi s konvencionalnim frakcioniranjem. Kroz dvije grupe pacijenata uspoređivali su toksičnost konvencionalnog frakcioniranja i hipofrakcioniranja. Prva grupa pacijenata primila je 80 Gy kroz 40 frakcija (tijekom 8 tjedana), a druga grupa 62 Gy kroz 20 frakcija (tijekom 5 tjedana). S konačnim rezultatima nije pronađena razlika između kasnih gastrointestinalnih komplikacija.

U trećoj fazi MD Anderson istraživanja šanse za pojavom kasnih komplikacija gastrointestinalnog sustava kod konvencionalnog frakcioniranja bile su 16%, a kod hipofrakcioniranja 15%. Muškarci liječeni hipofrakcioniranjem imaju manje šanse za razvoj velikih komplikacija od muškaraca liječenih standardnim frakcioniranjem. Stoga, zaključeno je da hipofrakcioniranje ne povećava kasnu toksičnost kod pacijenata (22.).

Iako uz brojna istraživanja, nema kompletnih analiza akutne ili kasne toksičnosti za svaku kategoriju pacijenata s karcinomom prostate. Nema podataka o tome uzrokuje li umjereno hipofrakcioniranje povećanu toksičnost kod starijih muškaraca, kod muškaraca s prirodno povećanom prostatom ili kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom mokrenja (18.).

5.3. Upotreba ultrahipofrakcioniranja

Ultrahipofrakcioniranje nije potpuno istraženo i brojna istraživanja još uvijek traju. Kroz par istraživanja, korištenjem različitih doza ultrahipofrakcioniranja, analizirani su kontrola raka prostate, toksičnost i kvaliteta života. Najveći broj ispitanika kroz objavljena

istraživanja liječeno je sa 7 Gy po 5 frakcija (ukupna tumorska doza iznosi 35 Gy) ili po 5 frakcija od 7.3 Gy. Rezultati su bili zadovoljavajući i postigli su pozitivnu biokemijsku kontrolu tumora. No potrebno je naglasiti da su ti podatci dobiveni iz par istraživanja, te da je nedovoljno podataka petogodišnjih promatranja za sve rizične skupine karcinoma prostate (77% pacijenata u objavljenim rezultatima imalo je nizak rizik bolesti). Nedovoljno je dokaza za usporedbu utjecaja dobi i mokraćne funkcije na biokemijsku kontrolu ili toksičnost između različitih pristupa ultrahipofrakcioniranju.

Za razliku od pristupa nižih doza, metoda većih doza ultrahipofrakcioniranja iznad 7.3 Gy po frakciji ne preporuča se. Trenutno se koristi samo u kliničkim ispitivanjima. Neka istraživanja ukazuju na povećanje akutnih komplikacija tkiva kod ukupnih doza većih od 36 Gy kroz 5 frakcija. Stoga, ultrahipofrakcioniranje nije opcija za uzastopno i svakodnevno liječenje karcinoma prostate (18.).

5.4. Usporedba ultrahipofrakcioniranja i konvencionalnog načina frakcioniranja

Dosadašnja istraživanja podržavaju kliničku upotrebu umjerenog hipofrakcioniranja. Iako nema randomiziranih studija o svim detaljima ultrahipofrakcionirane radioterapije, postoji skandinavsko HYPO-RT-PC istraživanje faze III koje nije pokazalo lošije rezultate ultrahipofrakcioniranja naspram konvencionalnog frakcioniranja. Pacijenti sa srednjim i visokorizičnim karcinomima prostate bili su podijeljeni u dvije grupe: grupa ultrahipofrakcioniranja primila je ukupnu dozu od 42 Gy kroz 7 frakcija tri puta tjedno, a druga grupa primila je ukupnu dozu od 78 Gy kroz 39 frakcija pet puta tjedno. Rezultati su pokazali više akutnih crijevnih i urinarnih simptoma u skupini s ultrahipofrakcioniranjem. Nakon jednogodišnjeg praćenja pacijenata, pronađeni su poneki urinarni simptomi, ali značajniji kasni simptomi nisu pronađeni. Rane nuspojave izraženije su kod ultrahipofrakcioniranja u usporedbi s konvencionalnim frakcioniranjem, dok je kasna toksičnost prisutna u obje skupine liječenja. Ultrahipofrakcioniranje nije se pokazalo inferiornim konvencionalnom frakcioniranju, a rezultati su potvrdili upotrebu ultrahipofrakcioniranja za radioterapiju raka prostate (26.).

5.5. Uloga IMRT-a i IGRT-a

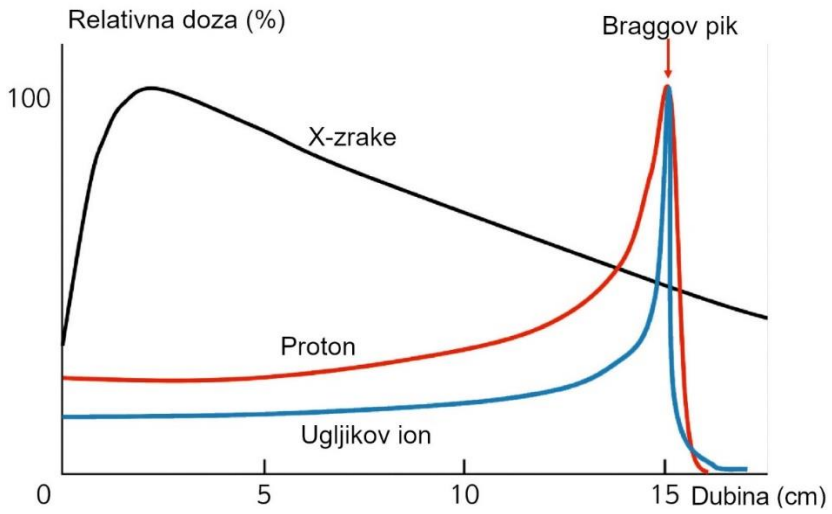
Upotreba IGRT-a i IMRT-a pokazala se ključnom za sigurnu, konformalnu i maksimalno učinkovitu isporuku doze hipofrakcioniranja. Korištenje IMRT-a potencijalno donosi opasnost od promašaja mete zbog pomicanja i propadanja prostate uslijed dnevnih varijacija u postavljanju pacijenta, ali i promjena u distenziji mokraćnog mjehura i rektuma. Upravo je uporaba IGRT-a omogućila korekciju tih varijacija. Pomoću IGRT-a definiramo precizan položaj prostate i okolnog tkiva. Osim mnogobrojnih dokazivanja prednosti, istraživala se mogućnost povećane toksičnosti i smanjenje lokalne kontrole tumora, pogotovo uz strme gradijente doze kod mnogih IMRT planova. Rezultati CHHiP istraživanja nisu pokazali značajnu razliku toksičnosti crijeva ili mokraćnog mjehura kroz dvije godine kod pacijenta liječenih s ili bez IGRT-a. Štoviše, postoji veći broj podataka o sigurnom i učinkovitom liječenju raka prostate umjerenim i ultrahipofrakcioniranim frakcijima uz IGRT (18.). Istraživanjima faze III dokazano je postizanje visoke lokalne kontrole karcinoma i smanjenje ukupnog vremena liječenja korištenjem IMRT-a. Preporučena je upotreba slikovnog navođenja kao komponenta hipofrakcioniranih metoda liječenja raka prostate (27.).

Razne su tehnike IGRT-a za procjenu položaja prostate kao što su ultrazvuk, CBCT (*eng. Cone Beam Computed Tomography*), MRI (*eng. Magnetic Resonance Imaging*) itd. Svaki sustav ima svoje prednosti i nedostatke vezano za dozu zračenja, broj dodatnih postupaka, troškova i točnosti obrade podataka (18.).

5.6. Novije metode hipofrakcioniranja

Svakodnevno se liječenje raka prostate mijenja i razvija, pa se tako razvija i liječenje čestičnim zračenjem. Protoni su čestice s fizikalnim svojstvima koje omogućavaju bolju isporuku doze i bolje očuvanje okolnog zdravog tkiva npr. rektuma koje sprječava daljnje komplikacije (23.). Osim protona koriste se i ugljikovi ioni koji postižu maksimum doze na još većim dubinama od protona. Ugljikovi ioni imaju veći LET (*eng. Linear Energy Transfer*), a samim tim dovode do veće relativne biološke učinkovitosti i većeg oštećenja tumorskog tkiva (28.).

Metode moduliranja inteziteta snopa zračenja s x-fotonima dodatno poboljšavaju trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju. Međutim, potrebna je i dubinska konformacija koja je moguća samo kod visokoenergetskih iona zbog Braggovog pika. Braggov pik je energetski ovisan raspon djelovanja tj. nagli pad doze zračenja nakon određene dubine ovisne o energiji. Vrhovi protonskih pikova mogu se modulirati kroz plan liječenja (29.). Razlika distribucije doze između fotona, protona i ugljikovih iona pri 6 MV energiji prikazana je na slici 5.:



Slika 5. Dijagram relativne doze kod fotona, ugljikovih iona i protona prolazeći kroz tkivo

(preuzeto i adaptirano s : https://onlinelibrary.wiley.com/cms/asset/f81a032e-4527-43d3-b534-1d20a8ebdf80/iju14102-fig-0001-m.jpg)

Na slici vidimo prednost protona i ugljikovih iona zbog Braggovog pika koji im omogućava isporuku doze tek na određenoj dubini tkiva. Terapija ugljikovim protonima pruža isporuku viših doza tumorskom tkivu uz značajno smanjenje zračenja za okolno zdravo tkivo (28.).

5.7. Učinak hipofrakcioniranja protonima

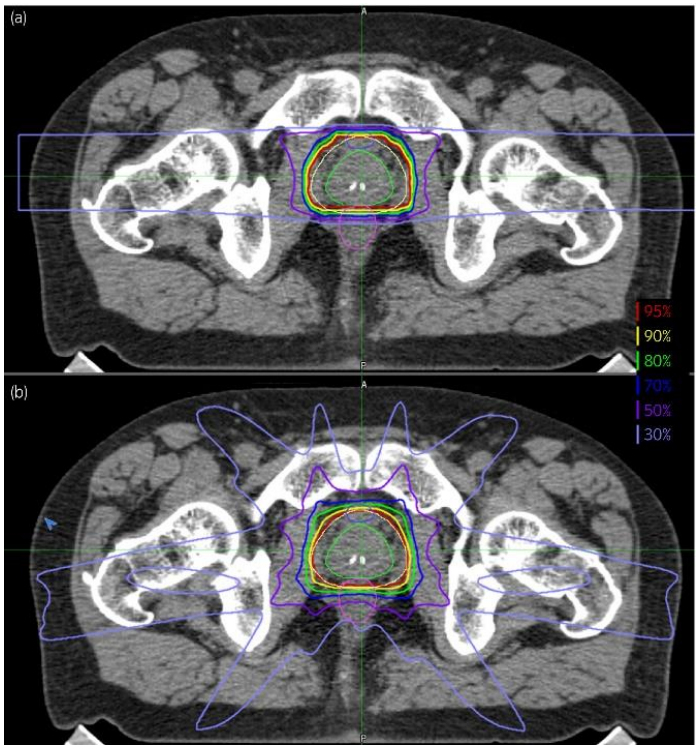
Veliko prospektivno kliničko ispitivanje provodeno je kod bolesnika s lokaliziranim rakom prostate liječenih IGPT-om (*eng. Image Guided Proton Therapy*) s ciljem promatranja kliničkih ishoda liječenja. Rezultate su prikupljali tijekom pet godina i dobili podatke o

kvaliteti života pacijenata i toksičnosti provedenog liječenja. Uz anamnezu bolesnika ključni faktori prilikom analize bili su vrijednost PSA, klinički stadij, veličina prostate, Gleasonov zbroj i uporaba ADT-a itd. Slikovno vođena terapija protonima pružila je odličnu biokemijsku kontrolu kod pacijenata s niskorizičnim i visokorizičnim karcinomom prostate. Protonska terapija poboljšala je kvalitetu života i povezana je sa smanjenom incidencijom visoke urološke toksičnosti. Potrebne su daljnje prospektivne kliničke studije za preciznije utvrđivanje učinka terapije česticama prilikom liječenja raka prostate (30.).

Drugo istraživanje u SAD-u pokazalo je da hipofrakcionirana doza protonske terapije od 60 Gy kroz 20 frakcija rezultira niskom učestalosti kasne toksičnosti i ne ugrožava kontrolu karcinoma raka prostate. Mnogobrojna ostala istraživanja dobila su slične rezultate niske stope toksičnosti s visokim stopama kontrole bolesti. Smanjenje broja isporučenih frakcija može smanjiti troškove liječenja bez ugrožavanja rezulatata. Terapija protonima danas je metoda izbora u rijetkim zemljama. Visoka cijena uređaja i opreme spriječava veću upotrebu protonske terapije u svijetu (31.).

5.8. Usporedba IMRTa, protona i stereotaksijske radioterapije

Rak prostate jedna je od najčešćih indikacija za liječenje naprednim modalitetima zračenja. IMRT je omogućio smanjenje toksičnosti liječenja i povećanje tumorske doze koja povoljno utječe na kontrolu bolesti. Novije tehnike, poput protonskog zračenja i SBRT-a, teže još povoljnjijim rezultatima liječenja raka prostate. Protonska terapija, kao i ugljikovi ioni, smanjuju izloženost zračenju okolnih organa i tkiva što smanjuje moguće komplikacije tkiva (slika 6.). SBRT smanjuje broj frakcija na pet ili manje što poboljšava vrijeme i cijenu ukupnog liječenja (32.).



Slika 6. Prikaz distribucije doze na transverzalnim presjecima pri radioterapiji karcinoma prostate

*6a. Distribucija doze kod terapije ugljikovim ionima

*6b. Distribucija doze kod terapije x-zrakama i IMRT-a

(preuzeto s: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.14102)

Na gornjoj slici (*6a) predstavljena je konformnija distribucija doze pri terapiji ugljikovim ionima gdje je rektum izostavljen i smanjena je doza okolnog tkiva. Boja svake označene strukture odgovara postotku primitka doze iste boje s desne strane slike (33.).

Pretražujući medicinsku bazu podataka na razini SAD-a tijekom kohortnog istraživanja, željelo se usporediti toksičnost između tri modaliteta liječenja raka prostate kod muškaraca mlađih od 65 godina. Uz SBRT, promatrali su IMRT i protonsku terapiju. Neka istraživanja pokazala su povećanu toksičnost (uretritis, opstrukcija, inkontinencija) uz SBRT u usporedbi s IMRT-om, dok neka pokazuju jednake rezultate toksičnosti. Liječenje

protonima rezultiralo je kontinuiranim smanjenjem toksičnosti urinarnog sustava, ali blagim porastom crijevne toksičnosti. Istraživanja se još uvijek provode kako bi se utvrdili svi aspekti sva tri modaliteta hipofrakcioniranja raka prostate (32.).

5.9. Kvaliteta života nakon terapije česticama

U suvremenim onkološkim istraživanjima kvaliteta života postaje sve važniji klinički ishod. Ona ovisi o raznim čimbenicima i nema jedinstvenu definiciju. Dozimetrijske prednosti terapije česticama naspram konvencionalne radioterapije podržavaju novi klinički podaci. Terapija česticama sigurna je i učinkovita metoda liječenja mnogih vrsta karcinoma. Njene prednosti prepisuju se niskoj toksičnosti i održavanju kvalitete života nakon liječenja. Očekuje se smanjenje štetnih nuspojava uz bolju raspodjelu doze. Kvaliteta života bolesnika s rakom prostate detaljno se proučava. No, cjelokupna analiza je izazovna zbog manjka sveobuhvatnih metoda procjene. Postoji razlika između liječničke procjene simptoma i subjektivnih procjena kvalitete života pacijenata. Stoga, klinička uporaba terapije česticama i isplativost liječenja ostaju kontroverzna (33.).

6. ZAKLJUČCI

Ovaj rad opisuje učinke i efikasnost hipofrakcioniranog zračenja karcinoma prostate. Zbog radiorezistentne prirode i niskog α/β omjera karcinoma prostate, znanstvenici smanjuju broj frakcija i povećavaju dozu po frakciji. Izlaganjem rezultata kliničkih ispitivanja koji su provedeni na tu temu, zaključeno je da hipofrakcionirani oblik zračenja raka prostate nije inferioran konvencionalnom obliku zračenja. Umjereno hipofrakcioniranje pokazalo je ranu kontrolu tumora kod pacijenata s niskim i srednjim rizikom bolesti. Kod muškaraca s početnim urinarnim i crijevnim problemima postoji mogućnost razvoja akutne toksičnosti nakon hipofrakcioniranja, ali i nakon konvencionalnog frakcioniranja. Kod nekih pacijenata kasna toksičnost povezana je s gastrointestinalnim problemima, dobi pacijenta i veličinom prostate. Nakon mnogobrojnih istraživanja, nema kompletnih analiza akutne i kasne toksičnosti nakon hipofrakcioniranja za svaku kategoriju pacijenata s karcinomom prostate. Istraživanje ultrahipofrakcioniranja kod srednjih i visokorizičnih karcinoma prostate, pokazalo je bolju tumorsku kontrolu naspram konvencionalnog frakcioniranja, ali uz povećanje akutne toksičnosti. S obzirom na manjak podataka, ultrahipofrakcioniranje odobreno je za kliničku upotrebu, ali ne za svakodnevno liječenje. Napretkom tehnologije, sve više se istražuju novije metode hipofrakcioniranog zračenja raka prostate s ciljem što bolje tumorske kontrole uz što manju toksičnost zdravog okolnog tkiva. Hipofrakcionirano zračenje protonima pokazuje odličnu biokemijsku kontrolu tumora kod pacijenata s niskorizičnim i visokorizičnim karcinomima. Protonska terapija dokazano je poboljšala kvalitetu života i smanjila toksičnost okolnog zdravog tkiva. No, potrebna su daljnja klinička istraživanja za preciznije utvrđivanje učinka terapije protonima prilikom liječenja raka prostate. Daljnjim napretkom tehnologije i istraživanjima hipofrakcioniranog zračenja, upotpunit će se svi podaci neophodni za globalizaciju hipofrakcioniranog zračenja svih skupina karcinoma prostate.

7. LITERATURA

1. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francuska: World Health Organization: Globocan 2018. Dostupno na: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers

2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb: Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj 2017- Bilten 42. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2017-godine/

3. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. 3. promijenjeno i dopunjeno izd. Zagreb: Jumena; 1982.

4. https://www.auanet.org/education/auauniversity/for-medical-students/medical-students-curriculum/medical-student-curriculum/prostate-cancer/psa

5. Miller AB. Implications of the frequent occurrence of occult carcinoma of the prostate. International Journal of Epidemiology. 2007; 36 (2), 282–284. Dostupno na: https://doi.org/10.1093/ije/dym052

6. Bray F, Lortet-Tieulenta J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries. European Journal of Cancer. 2010; 46 (17), 3040-3052. Dostupno na : https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.013

7. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. Rev Urol. 2002;4 Suppl 5(Suppl 5):S3-S10.

8. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. Medicina Fluminensis. 2017; 53 (3). Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/184827

9. https://www.auanet.org/education/auauniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/prostate/adenocarcinoma/prostatic-adenocarcinoma-general-features

10. https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages-and-grades

11. https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx

12. https://www.urologyhealth.org/urologic-conditions/prostate-cancer

13. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

14. Janković S, Mihanović F, Punda A, Radović D, Barić A, Hrepić D. Radiološki uređaji i oprema u radiologiji, radioterapiji i nuklearnoj medicini. Split: Sveučilište u Splitu; 2015.

15. Macià I Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). Rep Pract Oncol Radiother. 2017;22(2):86-95. doi:10.1016/j.rpor.2017.02.010

16. Kehwar TS. Use of Cesium-131 radioactive seeds in prostate permanent implants. J Med Phys. 2009;34(4):191-193. doi:10.4103/0971-6203.56077

17. Janković S, Mihanović F. Uvod u radiologiju. Split: Sveučilište u Splitu; 2014.

18. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw AD, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, i sur. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36 (34): 3411-3430.

19. Ritter M, Forman J, Kupelian P, Lawton C, Petereit D. Hypofractionation for Prostate Cancer. Cancer J. 2009; 15(1): 1–6.

20. Kaidar-Person O, Chen R, editors. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. Haifa, Izrael: Springer; 2018.

21. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, i sur. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. The Lancet Oncology. 2016: 17 (8), 1047-1060. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4

22. Lee WR, Koontz BF. Moderate hypofraction for prostate cancer. Translational Andrology and Urology. 2018: 7 (3). Dostupno na: http://tau.amegroups.com/article/view/17890/19862

23. Vischioni B, Petrucci R, Valvo F. Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy: a step forward towards clinical routine. Translational Andrology and Urology. 2019; 8(Suppl 5): S528-S532. Dostupno na: http://tau.amegroups.com/article/view/32262/27645

24. Alfonso JC, Herrero MA, Núñez L. A dose-volume histogram based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. Radiat Oncol. 2015;10:263. Published 2015 Dec 29. doi:10.1186/s13014-015-0569-3

25. Hrepić D. SOP CT Planiranje RT Revizija. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija. Split, 2020. Nastavni materijali, word dokument.

26. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, i sur. Ultra-hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-year Outcomes of the HYPO-RT-PC Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. The Lancet. 2019: 394 (10196), 385-395. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6

27. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(29):2943-2949. doi:10.1200/JCO.2018.77.9868

28. Malouff TD, Mahajan A, Krishnan S, Beltran C, Seneviratne DS, Trifiletti DM. Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology. Frontiers in Oncology. 2020. Dostupno na : https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00082

29. Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology. 2001; 49 (1), 217-223. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01368-7

30. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Li Z, Lee D, Mendenhall NP, i sur. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. International Journal of Radiation Oncology. 2016: 95 (1), 422-434. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.038

31. Slater JM, Slater JD, Kang JI, Namihas IC, Jabola R, Brown K, i sur. Hypofractionated Proton Therapy in Early Prostate Cancer: Results of a Phase I/II Trial at Loma Linda University. International Journal of Partical Therapy. 2019: 6 (1): 1–9. Dostupno na: https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00057

32. Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, et al. Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among Younger Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(18):1823-1830. doi:10.1200/JCO.2017.75.5371

33. Kawamura H, Kubo N, Sato H, Miyasaka Y, Matsui H, Ito K, i sur. Quality of life in prostate cancer patients receiving particle radiotherapy: A review of the literature. International Journal of Urology. 2020: 27 (1), 24-29. Dostupno na: https://doi.org/10.1111/iju.14102

8. SAŽETAK

Rak prostate predstavlja veliki problem današnjice s visokom stopom incidencije. U mnogim zemljama nalazi se među najčešćim karcinomima i uzrocima smrti kod muškaraca. Karcinom prostate je spororastući tumor i u većini slučajeva nema simptoma. Učestalost mu raste s dobi. Upravo zbog visoke incidencije, razvio se program ranog otkrivanja raka prostate uz pomoć vrijednosti specifičnog antigena prostate (PSA). Osim vrijednosti PSA, važan je digitorektalni pregled i biopsija prostate. Kao i kod drugih malignih bolesti, šanse za izlječenjem su veće ako se tumor otkrije na vrijeme. Odabir liječenja prvenstveno ovisi o stupnju proširenosti tumora, općem stanju pacijenta, pratećim bolestima i dostupnim modalitetima liječenja uzimajući u obzir učinkovitost i toksičnost primjenjene terapije. Radioterapija je čest način liječenja lokaliziranog i lokoregionalnog proširenog karcinoma prostate s kurativnim ciljem, a učestalo se koristi i u proširenoj bolesti kao palijativna metoda liječenja. Zbog ubrzanog razvoja tehnologije i radioterapijske tehnike su posljednjih desetljeća značajno napredovale. Zahvaljujući našem boljem razumijevanju radiobiologije tumora prostate, znanju o niskom α/β omjeru i radiorezistentnoj prirodi karcinoma prostate, razvili su se drukčiji pristupi frakcioniranom zračenju. Hipofrakcionirano zračenje i stereotaksijska tjelesna radioterapija novije su metode teleradioterapije. Cilj hipofrakcioniranja je smanjivanje ukupnog vremena liječenja što je važno pacijentu, povećanje doze zračenja po frakciji radi bolje kontrole bolesti i uz održavanje kvalitete života tijekom i nakon liječenja. Prednosti i nedostatci takvog pristupa dokazali su se mnogim istraživanjima. Neke pojedinosti još nisu definirane, ali istraživanja još traju. Novije metode hipofrakcioniranja s protonima i ugljikovim ionima pokazale su još bolje rezultate kontrole bolesti, ali cijena uređaja i tretmana sprječava globalizaciju uporabe.

KLJUČNE RIJEČI: karcinom prostate, radioterapija, hipofrakcioniranje, radiobiologija, kvaliteta života, istraživanje

ABSTRACT

Prostate cancer, today, is one of the leading problems with a high incidence rate. It is one of the most common cancers types and causes of death in many countries. Prostate cancer is a slow growing tumor and in most cases there are no symptoms. It is discovered only with an autopsy in a large percentage of male population. It is less common in the younger population and its frequency increases with age. Because of the high incidence, a program for early detection of prostate cancer was developed with the help of prostate specific antigen (PSA). In addition to PSA values, digitorectal examination and biopsy are also very important. As with other malignancies, the chances of a cure are higher when the tumor is detected in time. The choice of treatment primarily depends on the degree of tumor spread, the general condition of the patient, concomitant diseases and available treatment modalities considering the effectiveness and toxicity of the applied therapy. Radiotherapy is a common way to treat localized and locoregional enlarged prostate cancer with a curative goal, and is also often used in advanced disease as a palliative method of treatment. Due to the rapid development of technology and radiotherapy techniques, they have made significant progress in recent decades. Thanks to our better understanding of the radiobiology of prostate tumors, knowledge of the low α / β ratio, and the radioresistant nature of prostate cancer, different approaches to fractional radiation have been developed. Hypofractionated radiation and stereotactic body radiotherapy are newer methods of teleradiotherapy. The goal of hypofractionation is to reduce the total treatment time (which is very important to the patient), to increase the radiation dose per fraction in order to better control the disease and maintain quality of life during and after treatment. The advantages and disadvantages of such an approach have been proven by many studies. Some details have not yet been defined, but research is still ongoing. Newer methods of hypofractionation with protons and carbon ions have shown even better disease control results, but the cost of devices and treatments prevents the globalization of it's use.

KEY WORDS: prostate cancer, radiotherapy, hypofractionation, radiobiology, quality of life, research

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Dina Čobo

Datum i mjesto rođenja: 2. svibnja 1998., Split

Adresa: Put brodograditelja 8, Trogir 21220, Hrvatska

Telefonski broj: 099 578 9264

E-mail adresa: cobodina98@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2017.-2020. Preddiplomski studij Radiološke tehnologije, Odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

2013.-2017. Opća gimnazija Ivan Lucić, Trogir

2005.-2013. Osnovna škola "Petar Berislavić", Trogir

VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI:

- izvrsne komunikacijske vještine
- ambiciozna, odgovorna i vrijedna osoba
- sklonost timskom radu
- dobre sposobnosti u području informatike