

Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego

HDR brachytherapy of prostate cancer

Marek Kanikowski¹, Janusz Skowronek¹, Piotr Milecki², Magda Kubaszewska², Adam Chicheł¹

¹Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Zakład Radioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Słowa kluczowe/key words

stercz ► rak gruczołu krokowego ► brachyterapia HDR ► teleradioterapia ► izotopy promieniotwórcze ► implanty czasowe
 prostata ► prostate cancer ► HDR brachytherapy ► external beam radiation therapy ► radioisotopes ► temporary implants.

Streszczenie

Brachyterapia jest jedną z najstarszych metod leczenia nowotworów, jej początki sięgają przełomu XIX i XX wieku. Ogólną zasadą tej metody jest implantacja izotopu promieniotwórczego i podanie dawki promieniowania jonizującego bezpośrednio do guza nowotworowego. Brachyterapia HDR w leczeniu raka gruczołu krokowego ma najczęściej charakter uzupełniający po teleradioterapii i jest stosowana celem podwyższenia dawki (tzw. boost). W wybranych przypadkach brachyterapia HDR może być zastosowana jako leczenie samodzielne radykalne, leczenie wznów po teleradioterapii lub leczenie paliatywne. Nie obserwuje się znamienych różnic w wynikach leczenia nisko zaawansowanych raków gruczołu krokowego metodami radykalnej prostatektomii, teleradioterapii lub brachyterapii. Zastosowanie promieniowania jonizującego natomiast w większym stopniu umożliwia pacjentom zachowanie aktywności seksualnej i przyczynia się do zmniejszenia odsetka zaburzeń oddawania moczu. Nowoczesna brachyterapia dzięki rozwojowi wiedzy i techniki medycznej (stosowanie nowoczesnych komputerowych systemów planowania leczenia, wprowadzenie do leczenia nowych izotopów promieniotwórczych oraz technik automatycznego ładowania izotopu, z ang. *afterloading*) umożliwiła znaczące skrócenie czasu leczenia w porównaniu z samodzielną teleradioterapią, z jednoczesnym zmniejszeniem dawek w zdrowych narządach wokół gruczołu krokowego. W pracy przedstawiono zasady stosowanej w Polsce metody brachyterapii HDR raka gruczołu krokowego, omówiono wskazania do leczenia, powikłania oraz wybrane wyniki leczenia.

Summary

Brachytherapy is one of the oldest methods in treatment of tumors known from the beginning of XX century. Generally the main idea of this method is to implant radioactive source and to provide radiation dose directly into the tumor mass. HDR brachytherapy (HDR – BT) in treatment of prostate cancer is most frequently used together with external beam radiation therapy (EBRT) as a boost (increasing treatment dose exactly to the tumor). In some cases HDR – BT is used as a sole radical treatment modality or as a palliative treatment. There are no significant differences in treatment results between radical prostatectomy, EBRT and HDR brachytherapy. The use of radiation therapy as a treatment of prostate cancer enables many patients to keep their sexual functions in order and causes lower rate of incontinence. According to progress in medical and technical knowledge in brachytherapy (development of computer planning systems, new radioisotopes and remote – afterloading systems), there has been possible to make treatment time significantly shorter in comparison with external beam radiation therapy and enables a higher protection of healthy organs in the pelvis. The aim of this publication is to describe method, indications, complications and selected results of prostate cancer HDR – BT.

Wprowadzenie

Leczenie wczesnych postaci raka gruczołu krokowego dotyczy coraz większej grupy chorych. Ze względu na dostępność badań przesiewowych, wzrost średniej długości życia mężczyzn oraz oświatę zdrowotną, obserwujemy znaczący wzrost wykrywalności wczesnego raka gruczołu krokowego. Aktualny stan wiedzy pozwala zaproponować takim chorym dwie podstawowe metody leczenia: zabieg operacyjny lub radioterapię. Pomimo wielu badań nie wykazano jednoznacznej przewagi jednej z tych metod uznając je za równoważne sposoby postępowania u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego [1]. U pacjentów szczególnie obciążonych chorobami układu krążenia i zdyskwalifikowanych od zabiegu operacyjnego a także niewyrażających zgody na operację decydujemy się z reguły na leczenie napromienianiem. Radioterapia jest również często wybierana przez chorych jako metoda

leczenia o mniejszym ryzyku impotencji oraz zaburzeń oddawania moczu [2-6]. Może być przeprowadzona dwiema metodami: metodą napromieniania wiązką zewnętrzną (teleradioterapia) lub śródtkankowej brachyterapii. Stosowane techniki brachyterapii to: brachyterapia HDR (High Dose Rate, z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki), PDR (Pulsed Dose Rate, pulsacyjna) i brachyterapia LDR przy użyciu implantów stałych.

Pierwsze światowe doniesienia o próbach miejscowego napromieniania gruczołu krokowego pochodzą z 1911 r [2,3]. Do światła cewki moczowej wprowadzono wtedy płyny z pierwiastkiem promieniotwórczym. W późniejszym okresie poprzez cewnik moczowy zakładano tubki radowe, wreszcie rozpoczęto implantację przeskórną igieł do gruczołu krokowego, ale bez wystarczającej weryfikacji dokładności stosowanych zabiegów. Z powodu braku możliwości precyzyjnego obrazowania i planowania leczenia oraz weryfikacji rozkładu dawki (dozymetrii) bra-

chyterapia w owym czasie wiązała się z dużym ryzykiem powikłań popromiennych.

Ponowny wzrost zainteresowania metodą nastąpił w latach siedemdziesiątych minionego wieku z powodu rozwoju chirurgii gruczołu krokowego z dostępu załonowego. Wykonywano wtedy laparotomię w celu usunięcia węzłów chłonnych miednicy mniejszej, a następnie implantowano stałe źródła promieniotwórcze Jodu¹²⁵. Technika straciła na znaczeniu na początku lat osiemdziesiątych, kiedy wprowadzono nowsze metody chirurgiczne oraz, przede wszystkim, ze względu na rozwój nowoczesnej teleradioterapię z planowaniem trójwymiarowym. Przekroczeniowa brachyterapia rozwinęła się intensywnie w ciągu ostatnich 10-20 lat. W 1983 r. Holm i współpracownicy [7] opublikowali pracę na temat zastosowania ultrasonografu transrektalnego w obrazowaniu przekroczeniowej implantacji igieł do gruczołu krokowego. Wprowadzenie do użytku na początku lat osiemdziesiątych aparatury USG było znaczącym krokiem w historii rozwoju brachyterapii, umożliwiającym określenie pozycji igieł oraz wstępne zaplanowanie leczenia na podstawie obrazów poprzecznych gruczołu krokowego bez konieczności wykonywania zabiegu chirurgicznego. Ostatnie lata XX wieku cechuje przede wszystkim doskonalenie technologii produkcji aplikatorów, nowych izotopów promieniotwórczych, a także powstanie oprogramowania komputerowego, umożliwiającego precyzyjne zaplanowanie terapii oraz weryfikację podanej dawki.

Zaletą brachyterapii pozostaje szybki spadek dawki promieniowania (odwrotnie proporcjonalnie do kwadratu odległości) wraz z rosnącą odległością od izotopu promieniotwórczego. Brachyterapia w porównaniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną zwiększa koncentrację dawki w obrębie gruczołu, umożliwia podanie wyższych dawek frakcyjnych i wyższych dawek równoważnych biologicznie ze znacznym skróceniem czasu leczenia. W przypadku zastosowania jej jako uzupełniającej metody terapii, jednorazowe znieczulenie oraz aplikacja izotopów przynoszą szpitalom znaczące oszczędności finansowe (krótszy okres hospitalizacji pacjentów) przy większym prawdopodobieństwie wyleczenia pacjentów w porównaniu z samodzielnie teleradioterapią. [8]. Uzyskanie tak dobrych wyników leczenia raka gruczołu krokowego jest uwarunkowane właściwym doбором wskazań do leczenia.

Celem niniejszej pracy jest omówienie metody, wskazań, powikłań oraz wyników brachyterapii HDR raka gruczołu krokowego, podstawowej metody brachyterapii stosowanej obecnie w Polsce.

Wskazania i przeciwwskazania

Podstawowymi kryteriami doboru chorych do brachyterapii raka gruczołu krokowego są: niski poziom PSA przed leczeniem, wysoki stopień zróżnicowania nowotworu według klasyfikacji Gleasona (GI), wczesna postać zaawansowania klinicznego TNM [3,9,10]. Pacjenci ze stężeniem markera PSA mniejszym niż 10 ng/ml, wartością poniżej 6 punktów w skali Gleasona (GI) oraz w stopniu zaawansowania poniżej T2a są dobrymi kandydatami do brachyterapii jako samodzielnej metody i rokują najlepiej pod względem wyleczenia (wskazania zebrano w tabeli I). Chorzy o rokowaniu najgorszym (PSA >20 ng/ml, GI >7 pkt., ≥T3 wg TNM) odpowiadają gorzej na leczenie śródtkankowe i z reguły wymagają uzupełniającego leczenia hormonalnego, teleradioterapii lub są dyskwalifikowani od brachyterapii. Przerzuty w węzłach chłonnych miednicy (cecha N) oraz w układzie kostnym (przerzuty odległe – cecha M) stanowią podstawowe przeciwwskazanie do zastosowania tej metody. Ograniczeniem techniki implantacji jest znaczna objętość samego gruczołu krokowego. Aby unikać podania dużej dawki promieniowania na kość łonową, objętość gruczołu nie powinna przekroczyć 50 cm³ [3,5,6,9,10]. Obrzęk stercza po implantacji igieł może spowodować ponadto wzrost jego rozmiarów o około 20% [9]. Ten

Tab. I. Wskazania do brachyterapii (BT) raka gruczołu krokowego (zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii) [11].

Table I. Criteria for prostate cancer brachytherapy (according to American Brachytherapy Society) [11].

Czynnik rokowniczy	BT zalecana Rokowanie dobre (I)	BT opcjonalna Rokowanie (II) dość dobre	BT stosowana rzadziej Rokowanie złe (III)
PSA (ng/ml)	<10	10-20	>20
Skala Gleasona	5-6	7	8 – 10
Stopień T	T1c – T2a	T2b – T2c	T3
IPSS	0-8	9-19	20
Objętość prostaty (cm ³)	<40	40-60	>60
Q min (ml/s)	>15	15-10	<10
Objętość rezerwowa (cm ³)			>200
TURP±			+

IPSS – International Prostate Score System (międzynarodowa skala oceny prostaty)

Q – dynamika przepływu moczu w ml/s

TURP – przebyta przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego

fakt trzeba uwzględnić w kwalifikacji chorych do zabiegu i przy planowaniu leczenia. Z drugiej strony 3-6-miesięczna neoadjuwantowa hormonoterapia może spowodować redukcję objętości prostaty do wartości poniżej 50 cm³ [9] i umożliwić zastosowanie brachyterapii. Najczęściej występującym jednak przeciwwskazaniem do brachyterapii są odczuwane przez pacjentów objawy dysurii, utrudnionego oddawania moczu (skala AUA – American Urology Association) powyżej 15 pkt.), zwiększających ryzyko dalszych powikłań ze strony układu moczowego, wynikających z odczynu popromiennego w cewce i pęcherzu moczowym [7]. Nie zaleca się stosowania leczenia śródtkankowego promieniami po przebytej elektroresekcji przezcewkowej (TURP) z powodu zwiększonego ryzyka nietrzymania moczu [12]. Przeciwwskazaniami, uznanymi za względne, są stany zapalne dróg moczowych, gruczołu krokowego, łagodny przerost płata śródkowego oraz choroby zapalne jelita grubego lub odbytnicy [10,13]. W tym ostatnim przypadku, konieczna jest szczególna ostrożność, zwłaszcza u osób starszych, związana z potencjalnym ryzykiem powstania przetoki moczowo-odbytniczej. Przeciwwskazaniem względnym może być także wysokie położenie gruczołu pod spojeniem łonowym (trudności w implantacji aplikatorów przez osłaniające gruczoł kości spojenia).

Opis metody

W leczeniu raka gruczołu krokowego we wczesnych stadiach zaawansowania stosujemy dwie metody brachyterapii: metodę implantów stałych przy użyciu izotopów promieniotwórczych, pozostawianych na stałe w miąższu gruczołu, i metodę implantów czasowych – HDR lub PDR. W niniejszej pracy autorzy przeprowadzają analizę brachyterapii z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (High Dose Rate). W metodzie tej wykorzystujemy obecnie izotop irydu (Ir¹⁹²) jako pojedyncze źródło kroczące w technice automatycznego ładowania źródła. Pierwszy raz zastosował tę metodę Bertermann ze współpracownikami na Uniwersytecie w Kilonii w 1985 roku [14,15].

Leczenie radykalne raka gruczołu krokowego metodą HDR ma najczęściej na celu podwyższenie dawki miejscowej (tzw. boost) i jest skojarzone z napromienianiem z wiązek zewnętrznych metodą trójwymiarowej teleradioterapii (EBRT) w przedziale dawki od 30 do 50 Gy [2,3,9,10]. Wybrane stosowane schematy leczenia skojarzonego EBRT + BT, zaproponowane przez Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii [11] oraz zebrane z prac różnych badaczy, przedstawiono w tabelach II i III. Wyni-

Tab. II. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii dotyczące stosowanych schematów brachyterapii HDR (HDR - BT) w skojarzeniu z teleradioterapią (EBRT) [15].

Table II. The American Brachytherapy Society (ABS) consensus panel to draft guidelines for the use of HDR 192Ir prostate brachytherapy as a boost to external beam irradiation [15].

Ośrodek	EBRT – dawka całkowita w Gy	HDR – BT – dawka frakcyjna w Gy, liczba frakcji, liczba zabiegów
CET	36	6 Gy x 4, 2 zabiegi
LBMCC	39,6	5,5 - 6.5 Gy x 4, 1 zabieg
MMC	45	5,5 Gy x 4, 1 zabieg
SPI	50,4	4 Gy x 4, 1 zabieg
	45	5,5 Gy x 3, 1 zabieg
	45	6 Gy x 3, 1 zabieg
S.C.	50,4	5,5 Gy x 3, 1 zabieg
WBH	46	9,5 Gy x 2, 2 zabiegi

EBRT – external beam radiation therapy, radioterapia przy użyciu wiązek zewnętrznych
 HDR – BT – High Dose Rate Brachytherapy, brachyterapia z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki
 CET: California Endocurietherapy Cancer Center, Oakland.
 LBMCC: Long Beach Memorial Medical Center, Long Beach.
 MMC: Memorial Medical Center, New Orleans.
 SPI: Seattle Prostate Institute, Seattle.
 SC: Scripps Clinic, La Jolla.
 WBH: William Beaumont Hospital, Royal Oak

ka z nich, że całkowita dawka fizyczna z brachyterapii, którą otrzymuje guz, wynosi od 10 do 30 Gy. Efektywna natomiast dawka biologiczna (BED – Biologically Equivalent Dose) po uwzględnieniu przelicznika modyfikującego dla brachyterapii sięga od 30 do 45 Gy. W skojarzeniu ze standardowymi schematami leczenia EBRT (66-72 Gy) daje to dość znaczący wzrost dawki biologicznej w obrębie gruczołu, przy zmniejszonym ryzyku powikłań popromiennych w zdrowych narządach otaczających gruczoł. Ze względu na dużą średnią energię promieniowania Irydu¹⁹² (0,397 MeV) oraz dużą aktywność nominalną izotopu (pierwotnie średnio 10 Curie/cm) konieczne jest pełne zabezpieczenie przeciwradiacyjne, adekwatnie do wymagań stawianych przed teleradioterapią, co stanowi istotne ograniczenie dostępności tej metody leczenia.

W pełni zintegrowane planowanie brachyterapii HDR w czasie rzeczywistym (tzw. planowanie real – time) umożliwia: 1. Ciągłą trójwymiarową wizualizację USG gruczołu krokowego i narządów krytycznych podczas wszystkich etapów planowania i realizacji leczenia, 2. Optymalizację „on line” planu leczenia i możliwość korekty rozkładu dawki, 3. Modyfikację położenia aplikatorów w gruczole podczas zabiegu i w stosunku do zdrowych narządów krytycznych, 4. Eliminację ruchomości gruczołu poprzez pełną stabilizację jego położenia za pomocą igieł umocowanych w płytce aplikacyjnej oraz znaczne skrócenie czasu leczenia [5,6].

Przygotowanie pacjenta do zabiegu

Po wykonaniu podstawowych badań, określających zaawansowanie nowotworu, 7 do 14 dni przed leczeniem śródtkankowym wykonujemy USG transrektalne (TRUS) w celu przygotowania wstępnego planu leczenia [2,7]. Dokładny obraz gruczołu otrzymujemy w postaci poprzecznych przekrojów wykonanych co 1 do 5 mm techniką „step volume”. Obrazy TRUS wprowadza się następnie do komputerowego systemu planowania i wykonuje się wstępny plan leczenia, tzw. pre-planning [5,6,9]. Niektóre ośrodki pomijają ten etap planowania. Sama implantacja izotopu promieniotwórczego wymaga przygotowania pacjenta tak, aby zmniejszyć ryzyko powikłań pozabiegowych. Jelito grube musi być oczyszczone z resztek kałowych przy pomocy wlewu przeczyszczającego w celu zapewnienia obrazu TRUS o odpowiedniej jakości. Poza tym brak oczyszczenia jelita i od-

Tab. III. Różne schematy HDR - BT raka gruczołu krokowego - dane z wybranych publikacji.

Table III. Different HDR treatment schemas used in prostate cancer treatment - chosen publications data.

Autor	EBRT	HDR – BT
Centrum Onkologii w Warszawie [2]	30 Gy	2 x 15 Gy
Mate TP et al [15]	50 Gy	4 x 3-4 Gy
Martinez A et al [16]	45,6 Gy	3 x 5,5 Gy
Syed N et al [17]	40 Gy	4 x 5,5 Gy
Morton GC et al [18]	40-50 Gy	2 x 8-10 Gy
Kovacs G et al [19]	50 Gy	2 x 15 Gy
Kovacs G et al [19]	40 Gy	2 x 10 Gy*
Pellizzon A et al [20]	45 Gy	4 x 4 Gy
Andreopoulos D et al [21]	36 Gy	2 x 9 Gy
Makarewicz R et al [34]	46 Gy	2 x 10 Gy

*wyłącznie dla chorych T1 i T2.

bytnicy może spowodować dodatkowe ryzyko zakażenia skóry krocza podczas implantacji igieł. Zabieg jest przeprowadzany w znieczuleniu ogólnym lub zewnątrzoponowym. Z tego powodu wymagany jest pobyt pacjenta na oddziale przez okres minimum jednej doby. W niektórych ośrodkach wykonuje się brachyterapię po znieczuleniu miejscowym krocza 0,5% roztworem lignocainy [9,10]. Być może udział tego rodzaju znieczulenia w miejscowym leczeniu raka gruczołu krokowego wzrośnie ze względu na oszczędności finansowe i skrócenie czasu terapii.

Chorego układamy do zabiegu na plecach w pozycji urologicznej, z nogami umocowanymi pod kątem prostym do stołu. Rotacja i sztywne umocowanie kończyn dolnych mają zapewnić stabilność miednicy względem osi długiej ciała i umożliwić odsunięcie łuku kości łonowej od przedniej ściany gruczołu [5,6,9]. Aby uwidocznili pęcherz moczowy w obrazie TRUS, zakładamy cewnik do pęcherza, podając 100-150 cm³ kontrastu do światła pęcherza. Część radioterapeutów stosuje kortykosteroidy przed zabiegiem jako prewencję popromiennego i pooperacyjnego, ostrego epizodu zatrzymania moczu [13]. Przeprowadzone badania nie potwierdziły jednak wpływu tego rodzaju leczenia na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju zatrzymania moczu w okresie pooperacyjnym.

Techniki implantacji

Pierwszym krokiem podczas zabiegu założenia igieł do gruczołu krokowego jest porównanie obrazów TRUS wykonanych przed leczeniem oraz aktualnego obrazu TRUS u pacjenta przygotowanego do implantacji. Obrazy te muszą być identyczne, co zapewni dokładny rozkład dawki według przygotowanego wcześniej planu. Na początku zakłada się igły stabilizujące (dwie lub trzy) w celu unieruchomienia gruczołu [5,6,9]. Na podstawie TRUS wyznacza się stałą odległość między płytką stabilizującą a podstawą gruczołu. Wielkość ta będzie punktem odniesienia w trakcie manewrowania końcówką igły wewnątrz gruczołu. Pod kontrolą TRUS przez skórę krocza wprowadza się igły (metalowe lub elastyczne), mocowane specjalną płytką stabilizującą (template) (ryc. 1,2). Płytkę przymocowana jest do stepera stabilizującego również głowicę USG. Technika wymaga implantacji zmiennej liczby igieł (średnio od 8 do 20), zależnie od objętości gruczołu [9]. Zabieg zaczynamy od przednich igieł tak, aby kolejne igły nie zakłócały sygnału ultrasonograficznego i dalszych etapów zabiegu. Każda igła ma swoje odzwierciedlenie w komputerowym planie leczenia, który generuje dla niej

współrzędne [5,6,9]. Użycie połączonych ze sobą stepera i płytki stabilizującej powoduje, że planujący leczenie otrzymuje stabilny obraz współrzędnych naprowadzających. Ostateczne położenie igieł weryfikowane jest za pomocą TRUS lub tomografu komputerowego, a obrazy są przesyłane do komputerowego systemu planowania [2,5,6,9]. Radioterapeuta, wykonując ostateczny plan, musi pamiętać o potrzebie zminimalizowania promieniowania na cewkę moczową i odbytnicę oraz powinien upewnić się, że cały gruczoł otrzymał odpowiednią dawkę z zaplanowanym marginesem. W przypadku ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych należy umieścić dodatkową igłę w ich obrębie. Dawka podawana jest również na torebkę gruczołu, natomiast w razie istnienia dowodów na jej naciekanie poszerzamy obszar leczenia o margines 3-5 mm. Samo leczenie śródtkankowe trwa około 5 do 15 minut w specjalnych warunkach ochrony przed promieniowaniem, w odpowiednich wzmocnionych pomieszczeniach (bunkrach). Po skończonej frakcji igły usuwa się, pozostawiając jałowy opatrunek w obrębie kroczka. Pacjent opuszcza salę zabiegową z cewnikiem w pęcherzu moczowym, który z reguły pozostawia się przez kilka godzin.

Od 1991 r. w California Curietherapy Cancer Center stosuje się technikę brachyterapii bez płytki koordynującej [22]. Zakłada się tam wstępnie cztery igły stabilizujące pod kontrolą TRUS oraz wykonuje podgląd radiologiczny do oceny ich położenia. Szczyt i podstawę gruczołu oznacza się markerami podczas wprowadzania następnych igieł. Kolejno wykonywane obrazy z markerami i kontrastem w pęcherzu moczowym i odbytnicy wprowadza się jako informacje do systemu planowania leczenia. W ośrodku kalifornijskim brachyterapia podzielona jest na dwie fazy leczenia (każda po dwie frakcje) i stosowana jako uzupełnienie EBRT (36 Gy). Dawka frakcyjna wynosi 6 Gy, przerwa między frakcjami w trakcie jednego zabiegu wynosi co najmniej sześć godzin [22]. Pacjent opuszcza oddział w drugiej dobie po leczeniu.

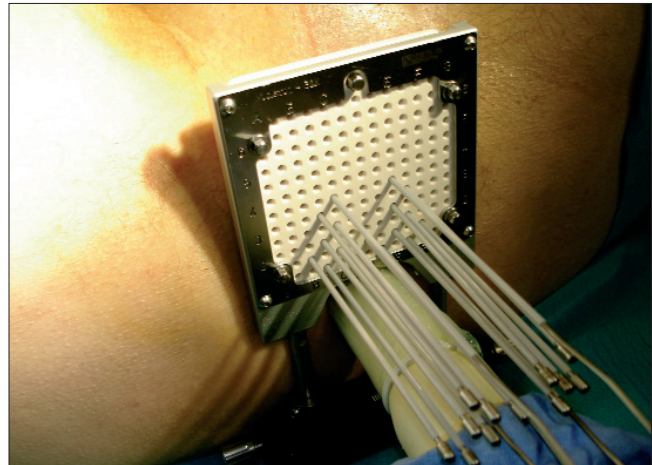
Dozymetria brachyterapii raka prostaty

Najprostszym i dość skutecznym sposobem sprawdzenia rozkładu dawki po implantacji aplikatorów jest dobra wizualizacja igieł oraz kontrola izodozy terapeutycznej otaczającej gruczoł. Przy określaniu wartości dawek w poszczególnych obszarach gruczołu używa się dwóch podstawowych parametrów dozymetrycznych: 1. V 100 – jest to procent objętości gruczołu pokryty dawką leczniczą, łatwy do określenia, ale ograniczony limitem wartości 100%, oraz 2. D 90 – jest to wartość dawki podanej na 90% poimplantacyjnej objętości gruczołu krokowego wyrażona w Gy lub procencie dawki terapeutycznej [2,3,7,9,23]. Parametr ten jest mniej wrażliwy na szeroki zakres dawek i podaje lepszą wizualizację całkowitej dawki podanej na gruczoł. Obie wartości są natomiast mało specyficzne anatomicznie i nie łączą ze sobą istnienia obszarów zbyt niskiej dawki oraz prawdopodobnych rejonów rozwoju raka. Obserwacja zaplanowanych pozycji postoju izotopu (dwell – steps) może naprowadzić radioterapeutę na potencjalne obszary w obrębie gruczołu nie objęte dawką terapeutyczną [5,6,9,10].

Ostatnią wielkością dozymetryczną o znaczeniu praktycznym jest margines leczenia (TM – treatment margin), zdefiniowany jako odległość pomiędzy granicą obszaru leczenia – gruczołu krokowego (Gross Tumour Volume, GTV), a zaplanowaną izodozą dawki terapeutycznej. TM powinien wynosić co najmniej 3-5 mm [9,10], ponieważ w wielu badaniach tak określono zasięg naciekania raka poza torebkę. Stosując typowe techniki brachyterapii, jesteśmy w stanie uwzględnić wyższy margines i tym samym zmniejszyć ryzyko wznowy miejscowej oraz poprawić rokowanie chorego.

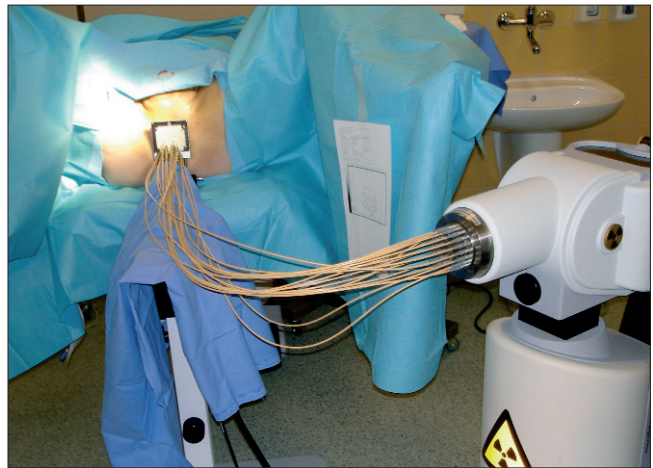
Powikłania po zabiegu

Mimo nowoczesnych systemów komputerowego planowania leczenia nie jest możliwe uniknięcie powikłań po brachyterapii. Wielu pacjentów odczuwa dolegliwości ze strony układu



Ryc. 1. Płytką mocującą wraz z igłami elastycznymi umocowanymi w gruczoł krokowy (widoczne wewnętrzne metalowe mandryny stabilizujące igły).

Fig. 1. Template with elastic needles implanted into prostate, needles with metal obturators inside.



Ryc. 2. Microselectron HDR połączony kablami łączącymi z igłami do brachyterapii, aparatura przygotowana do rozpoczęcia leczenia

Fig. 2. Microselectron HDR connected with brachytherapy needles, system ready for treatment.

moczowego (odczyn popromienny cewki moczowej), które zaczynają się kilka dni po implantacji i trwają w niektórych przypadkach od 6 do 9 miesięcy. Leczenie promieniowaniem jonizującym może spowodować również odczyn i obrzęk gruczołu oraz prowadzić do ostrego zatrzymania moczu z koniecznością utrzymania cewnika w pęcherzu po zabiegu [9,10]. Nietrzymanie moczu jest obserwowane sporadycznie i dotyczy najczęściej pacjentów poddanych wcześniej TURP [3,9]. Dość poważnymi, aczkolwiek rzadkimi powikłaniami popromiennymi, są martwica i zwężenie cewki moczowej, spowodowane brakiem właściwej optymalizacji dawki w obrębie płata środkowego. U niektórych chorych może nastąpić krwawienie z dróg moczowych. Problem krwawień z odbytu dotyczy od 2% do 10% pacjentów, z których tylko 1% ujawni przewlekłe owrzodzenia [9]. U niewielu z tych chorych stwierdza się przetoki moczowo-płciowe [9,10,22,24]. Wydaje się, że potencjalne ryzyko powikłań jelitowych wynika z zaawansowanego wieku większości chorych, zaburzeń w krążeniu oraz występowania zapalnych chorób końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Częstym powikłaniem dla około 15-30% pacjentów będą problemy z impotencją, ale dowiedziono, że aż 80% chorych z tej grupy w ciągu pięciu lat powróci do sprawności seksualnej [3,9,10]. Często pomocne jest tutaj leczenie farmakologiczne. Niepłodność nie jest powszechnym następstwem leczenia śródtkankowego, choć faktem jest zmniejszenie objętości ejakulatu w pęcherzykach nasiennych.

Tab. IV. Wyniki leczenia skojarzonego raka gruczołu krokowego (EBRT + HDR – BT) w wybranych ośrodkach na świecie [9].**Table IV.** Results of combined prostate cancer treatment (EBRT + HDR - BT) in chosen cancer centers [9].

	Liczba chorych	Stopień zaawansowania	Leczenie	Średni okres obserwacji (msc)	Wyniki (klinicznie bez objawów choroby)
University of Kiel	171	T1-T3 G1-G3	EBRT 50 Gy + BT 15 Gy x 2	55	78%
Swedish Tumor Institute	104	T1-T3 PSA 12,9 G1-G3	EBRT 50,4 Gy + BT 3 – 4 Gy x 4	46	84%
Swedish Tumor Institute	104	T1-T3 PSA 12,9 G1-G3	EBRT 50,4 Gy + BT 3 – 4 Gy x 4	46	84%
William Beaumont Hospital	142	T2b-T3 GS 7	EBRT 46 Gy + BT 5,5 – 6,5 Gy x 3 lub 8,25 – 9,5 Gy x 2	26	89%
Goteborg University	50	T1-T3pN0 G1-G3	EBRT 50 Gy + BT 10 – 15 Gy x 2	45	84%
University of Berlin	82	T2-T3pN0 G1-G3	EBRT 40-45 Gy + BT 9 – 10 Gy x 2	24	52,9%

EBRT – external beam radiation therapy, radioterapia przy użyciu wiązek zewnętrznych
HDR – BT – High Dose Rate Brachytherapy, brachyterapia z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki

Brachyterapia raka gruczołu krokowego daje niższy odsetek ciężkich powikłań (zwężenie cewki, ostre stany urologiczne, przetoki) w porównaniu do radykalnej prostatektomii, umożliwiając ponadto zachowanie potencji u większości chorych [2,3,9,10,25]. Nie bez znaczenia jest, że kwalifikowanie pacjentów do leczenia napromienianiem nie jest ograniczone wiekiem chorego lub chorobami współistniejącymi.

Opieka po zabiegu

Pacjent opuszcza oddział tego samego dnia lub dzień później, o ile nie wystąpią ostre objawy ze strony układu moczowego (zatrzymanie moczu, krwawienie). Obowiązuje siedmiodniowa osłona antybiotykowa [9,10] w celu zapobieżenia infekcjom okolic gruczołu krokowego i pęcherza. Z tego samego powodu zaleca się chorym picie dużej ilości płynów. Znaczącym problemem po zabiegu może być obrzęk gruczołu, z uciskiem na cewkę moczową i zaburzenia w oddawaniu moczu. Prewencyjnie czasami stosuje się alfa-1 blokery [9,10]; w sytuacjach nagłych utrzymuje się dłużej cewnik w pęcherzu. Codzienna zmiana opatrunku na skórze krocza zapobiega powikłaniom ropnym tej okolicy.

Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem wyników leczenia poprzez oznaczanie stężenia markera specyficznego dla gruczołu krokowego. Po brachyterapii stężenie PSA osiąga nadir (wartość najniższa po terapii) dopiero po upływie kilku miesięcy czy nawet lat, ważne jest zatem konsekwentne i regularne oznaczanie poziomu markera [2,3,9,10]. Utrzymywanie się długo wartości PSA poniżej 2 ng/ml po leczeniu dobrze rokuje pod względem długoterminowej remisji raka (ASTRO – American Society of Therapeutic Radiation Oncology uznaje stabilny poziom 0,5 ng/ml za dowód remisji). Należy zaznaczyć, że okresowe zwwyżki stężenia markera nie oznaczają wcale nawrotu choroby, występują przejściowo u około 30% pacjentów.

Badania w ciągu pierwszych dwóch lat wykonuje się co trzy miesiące, wydłużając później ten okres do sześciu miesięcy. Nie rozstrzygnięto roli rutynowo przeprowadzanej biopsji gruczołu krokowego w poszukiwaniu ognisk wznowy, ale wydaje się, że czułość markera PSA jest w tym względzie wystarczająca.

Dyskusja

Badania kliniczne przeprowadzane w różnych ośrodkach na świecie potwierdzają dobre wyniki leczenia raka gruczołu kro-

wego opisaną powyżej metodą (tab. IV). Brachyterapia HDR stosowana jest najczęściej w skojarzeniu z teleradioterapią, schematy leczenia różnią się dawką frakcyjną, dawką całkowitą, długością przerwy między frakcjami oraz całkowitym czasem terapii (tab. V). Najbardziej miarodajne wyniki leczenia opublikowano w pracach z długim okresem obserwacji chorych (powyżej 5 lat). Takie badanie przedstawili np. Mate TP z zespołem ze Swedish Medical Center w Seattle, którzy stwierdzili remisję choroby u 84% pacjentów z grupy małego i średniego ryzyka w okresie pięciu lat obserwacji [15]. Stu czterech chorych leczono w latach 1989-1995 skojarzoną teleradioterapią (EBRT) i brachyterapią (BT), kwalifikując ich do odpowiednich grup na podstawie stopnia TNM i stężenia antygenu PSA. Średnia wartość PSA wynosiła 8,1 ng/ml, u 90% pacjentów przed leczeniem poziom PSA przekraczał 4 ng/ml. Podczas długiego okresu obserwacji chorych stwierdzono bardzo dobrą tolerancję brachyterapii. Wszystkie późne powikłania ze strony układu moczowego wynikały z braku doświadczenia w aplikacji igieł w początkowym stadium badania. U 6,7% leczonych zanotowano zwężenia dróg moczowych w dwóch przypadkach powikłane całkowitym zatrzymaniem moczu i leczone TURP. Inne powikłania (pęcherz, odbytnica) określono jako minimalne. Podstawowym powikłaniem ze strony układu pokarmowego była biegunka. Autorzy pracy podkreślili brak odczynów popromiennych powyżej 2 stopnia według skali RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). W 2003 r. swoje obserwacje opublikowali Kovacs z zespołem ze Szpitala Uniwersyteckiego w Kilonii [19]. Badano 144 mężczyzn leczonych napromienianiem (EBRT skojarzone z BT) o średniej wieku 68 lat, obserwowanych po terapii przez osiem lat. W badaniu uczestniczyło 115 pacjentów z nowotworem zaawansowanym w stadium T2b – T3, średnia stężenia PSA wynosiła 12,2 ng/ml. Wynik badania potwierdził obserwację innych ośrodków. Wolnych od symptomów choroby (współczynnik DFS) po ośmiu latach było 82,6% pacjentów, biochemicznie bez cech wznowy (bNED) – 72,9%. Powikłania terapii zaobserwowano pod postacią zapalenia popromiennego odbytnicy oraz pęcherza moczowego. Według skali RTOG 3 stopień zmian ujawniło odpowiednio dla odbytnicy i pęcherza 2,1% i 4,1% chorych, nie zanotowano zmian popromiennych 4. i 5. stopnia w tej skali.

Retrospektywną analizę wyników leczenia raka gruczołu krokowego u 214 pacjentów z trzech grup ryzyka przedstawili także Astrom z zespołem z Uniwersytetu w Goteborgu [27].

Schematy leczenia stosowane w tym ośrodku przedstawiono w tabeli V. Wyniki otrzymane w tym długotrwałym badaniu były ściśle skorelowane ze stopniem zaawansowania nowotworu. Badanie przeprowadzone w latach 1988-2000 nie wykazało progresji biochemicznej u 82% chorych w ciągu pięciu lat obserwacji. W grupie ryzyka pośredniego i wysokiego pacjenci otrzymywali dodatkowo hormonoterapię (łącznie u 150 osób). W grupach ryzyka I i III bez cech wznowy biochemicznej nowotworu było odpowiednio 92,9% i 61% chorych. Wzrost poziomu PSA zanotowano u siedemnastu chorych, wznowę miejscową u trzech przerzuty odległe u trzynastu pacjentów. W trakcie obserwacji pięciu chorych zmarło z powodu raka gruczołu krokowego. Nie zaobserwowano wznowy po upływie pięciu lat od zakończenia radioterapii. Powikłania po leczeniu EBRT + HDR wystąpiły tylko w trzynastu przypadkach pod postacią zwężeń popromiennych cewki moczowej. Co ciekawe, nie zanotowano popromiennych odczynów w obrębie odbytnicy. Badanie ośrodka w Goteborgu może dowodzić faktu, że eskalacja dawki metodą brachyterapii HDR jest bezpiecznym i efektywnym sposobem leczenia wczesnego raka gruczołu krokowego [27].

Brachyterapia HDR jest stosowana również coraz częściej jako leczenie samodzielne. Yoshioka i wsp. z Uniwersytetu w Osace porównali dwa schematy brachyterapii (tab. V) oraz ich wpływ na powikłania w tkankach otaczających gruczoł [33]. Badano 22 pacjentów z grup ryzyka II i III (19 chorych z PSA = lub

>20 ng/ml) w latach 1995-1998. Autorzy pracy stwierdzili podczas 31-miesięcznej obserwacji, że 95% badanych nie miało klinicznie, a 55% biochemicznie udokumentowanej wznowy nowotworu po samodzielnej brachyterapii HDR. Nie zanotowano znaczących powikłań okołoperacyjnych, a także ostrych odczynów popromiennych w obrębie narządów otaczających powyżej 2. stopnia według RTOG.

Cytowane powyżej publikacje, stanowiące zaledwie część wyników badań publikowanych w ostatnich latach, potwierdzają zalety brachyterapii HDR w leczeniu raka gruczołu krokowego. Wybrane schematy leczenia stosowane w różnych ośrodkach zebrano w tabeli V.

Podsumowanie

Zastosowanie brachyterapii HDR w leczeniu raka gruczołu krokowego (jako 'boost' po teleradioterapii) zaczyna odgrywać coraz większą rolę w leczeniu tego nowotworu na świecie. Jako element leczenia skojarzonego stanowi alternatywę dla radykalnej prostatektomii. Przy podobnych wynikach terapii spodziewamy się mniej objawów ubocznych, zwiększając szansę na wyliczenie pacjentów poprzez podanie wysokiej dawki z dużą precyzją w obszarze prostaty, z jej szybkim spadkiem w otaczających zdrowych narządach. W porównaniu z teleradioterapią daje to istotny zmniejszenie częstości powikłań popromiennych

Tab. V. Inne wyniki leczenia skojarzonego uzyskane przez różnych autorów.

Table V. Others treatment results published by different authors.

Autor	Liczba chorych	Grupa badana wg ryzyka	Schematy leczenia	Średni okres obserwacji (mies.)	Przeżycia wolne od choroby (%)
Kovacs G et al [19]	144	I, II, III G1-G3	EBRT 50 Gy + BT 15 Gy x 2	96	71,5% OS 82,6% DFS; 72,9 bNED
Pellizzon AC et al [20]	119	I, III	EBRT 45 Gy + BT 4 Gy x 4 (I) 4 Gy x 5 (III) + HT	41	75,3 % (I) 69,5% (III). (bNED)
Mate TP et al [26]	104	I, II	EBRT 50.4 Gy + BT 4 x 3 – 4 Gy	45	84% DFS
Astrom et al. [27]	214	I, II, III	EBRT 50 Gy + BT 2 x 10 Gy + HT	60	82% bNED
Prada Gomez et al [28]	100	II, III	EBRT 46 Gy + BT 2 x 11,5 Gy	28	99% OS 87% BC
Hsu IC et al [29]	64	II, III	EBRT 45 Gy + BT 3 x 6 Gy + HT	50	98% OS 92% DFS
Hiratsuka J et al [30]	71	I, II, III	1.EBRT 45 Gy + BT 5,5 Gy x 3 2.EBRT 41,9 Gy + BT 5,5 Gy x 4	60	93% BC
Agoston P et al [31]	10	III	EBRT 60 Gy + BT 8-10 Gy x 1 + HT	6	100% OS
Martin T et al [32]	102	I, II, III	BT 5 – 7 Gy x 4 + EBRT 39,6-45 Gy + HT	30	90% OS 82% BC
Yoshioka Y et al [33]	22	II,III	BT 6 Gy x 8 6 Gy x 9, 2 frakcje/dobę	31	55% BC
Makarewicz R. i in. [34]	32	I, II, III	EBRT 46 Gy + BT 10 Gy x 2 HT	6-24	100% OS

EBRT – external beam radiation therapy, radioterapia przy użyciu wiązek zewnętrznych
HDR – BT – High Dose Rate Brachytherapy, brachyterapia z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki
HT – hormonoterapia
Grupy ryzyka:
I (TNM cT1– cT2a, G1 <6, PSA <10 ng/ml)
II (TNM cT2a-cT2c, G1 7, PSA 10-20 ng/ml)

III (TNM >cT3, G1 8-10, PSA >20 ng/ml)
BC – biochemical control rate (współczynnik kontroli biochemicznej)
DFS – progression free survival rate (współczynnik przeżycia bez cech progresji)
bNED – biochemical no evidence of disease (biochemicznie bez cech wznowy nowotworu)
CSS – cause specific survival rate (współczynnik przeżycia przyczynowo specyficzny)
OS – overall survival (całkowite przeżycie)

tkanek i organów otaczających gruczoł krokowy (odbytnica, pęcherz, cewka moczowa) oraz wyraźne skrócenie czasu napromieniania w końcowym etapie leczenia. Coraz więcej wyników badań przemawia również za stosowaniem samodzielnej brachyterapii HDR w wybranych grupach chorych.

Piśmiennictwo / References

1. Urologists and Radiation Oncologists Agree on Some Aspects of Prostate Cancer Treatment but Not on Which Is Best. AHRQ Public Affairs 2000, (301), 427-1364.
2. Makarewicz R: *Brachyterapia HDR*. Gdańsk, Wydawnictwo Via Medica, 2004, rozdz. 14, 95-99.
3. Wronczewska A, Makarewicz R, Wronczewski A: *Brachyterapia raka gruczołu krokowego*. Współ Onkol 2000, 1, 33-36.
4. Kovacs G, Potter R, Loch T et al: *GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer*. Radiother Oncol 2005, 74, 137-148.
5. Fijałkowski M, Białas B, Maciejewski B i in: *Three-dimensional (3D) real-time conformal brachytherapy – a novel solution for prostate cancer treatment. Part I. Rationale and method*. Nowotwory 2005, 1, 58-65.
6. Fijałkowski M, Białas B, Maciejewski B i in: *Three-dimensional (3D) real-time conformal brachytherapy – a novel solution for prostate cancer treatment. Part II. A feasibility clinical pilot study*. Nowotwory 2005, 2, 115-121.
7. Holm HH, Juul N, Pedersen JF et al: *Transperineal J-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography*. J Urol 1983, 130, 283-286.
8. Wolski Z: *Brachyterapia raka gruczołu krokowego*. Przegl Urol 2002, 6, 26-33.
9. Leibel SA, Phillips TL: *Textbook of Radiation Oncology*, Second Edition 2004, Chapter 45, 988-1000.
10. Garbaulet A, Potter R, Mazon JJ et al: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, Brussels, 2002, Chapter 20, 473-480.
11. Nag S, Baird J, Blasko JC et al: *American Brachytherapy Society Survey of Current Clinical Practice for Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer*. J Brachytherapy Int 1997, 13, 243-251.
12. Wallner K, Blasko JC, Cavanagh W: *Brachytherapy in the management of prostate cancer*. In *Radiotherapeutic management of prostate adenocarcinoma*. Oxford University Press 1999, 135-150, New York.
13. Villers A, Pommier P, Bataillard A et al: *Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001)*. Brit J Cancer 2003, 89, 50-58.
14. Bertermann H, Brix F: *Ultrasonically guided interstitial high-dose rate brachytherapy with 192Ir: technique and preliminary results in locally confined prostate cancer*. W: Martinez AA, Orton, CG, Mould RF, red. *Brachytherapy HDR and LDR: remote afterloading state-of-the-art*. Columbia: Nucletron 1990, 281-303.
15. Mate TP: *High Dose Rate prostate brachytherapy with 192 Iridium: the Seattle experience*. Nowotwory 2003, 1, 34-37.
16. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J et al: *Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 53, 316-327.
17. Syed N, Puthawala A, Barth N et al: *High Dose Rate Brachytherapy in the treatment of carcinoma of the prostate: Preliminary results*. J Brachytherapy Int 1997, 6, 315-331.
18. Morton GC: *The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005, 17, 219-227.
19. Kovacs G, Galalae R: *Fractionated perineal high-dose-rate temporary brachytherapy combined with external beam radiation in the treatment of localized prostate cancer: is lymph node sampling necessary?* Cancer Radiother 2003, 7, 100-106.
20. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV et al: *Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer*. Radiother Oncol 2003, 66, 167-172.
21. Andreopoulos D, Piatkowiak M, Krenkel B et al: *Combined treatment of localized prostate cancer with HDR – Iridium 192 remote brachytherapy and external beam irradiation*. Strahlenther Oncol 1999, 175, 387-391.
22. Demanes DJ, Rodriguez RR, Altieri GA: *High dose rate prostate brachytherapy: the California Endocurietherapy (CET)*. Method Radiother Oncol 2000, 57, 289-296.
23. Ślosarek K, Bystrzycka J, Fijałkowski M: *Real time brachytherapy for prostate cancer – A new challenge for medical physicists*. Rep Pract Oncol Radiother 2005, 10, 255-259.
24. Blasko J, Ragde H, Grimm P: *Transperineal ultrasound guided implantation of the prostate: morbidity and complications*. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1991, 137, 113-118.
25. Tran A, Wallner K, Merrick G et al: *Rectal fistulas after prostate brachytherapy*. Int J Rad Oncol Biol Phys 2005, 63, 150-154.
26. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J et al: *High dose-rate afterloading 192 Iridium prostate brachytherapy: feasibility report*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 41, 525-533.
27. Astrom L, Pedersen D, Mercke C et al: *Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer*. Radiother Oncol 2005, 74, 157-161.
28. Prada Gomez PJ, de la Rúa Calderon A, Romo Fonesca I et al: *High dose brachytherapy (real time) in patients with intermediate – or high risk prostate cancer: technical description and preliminary experience*. Clin Transl Oncol 2005, 7, 389-397.
29. Hsu IC, Cabrera AR, Weinberg V et al: *Combined modality treatment with high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced prostate cancer*. Brachytherapy 2005, 4, 202-206.
30. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K et al: *Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 59, 684-690.
31. Agoston P, Major T, Somogyi A et al: *Brachytherapy boost irradiation in the treatment of high risk, localised prostate cancer. Initial national experience in Hungary*. Magy Onkol 2004, 48, 81-88.
32. Martin T, Roddiger S, Kurek R et al: *3D conformal HDR brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer*. Radiother Oncol 2000; 71, 35-41.
33. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K et al: *High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary of a phase I/III clinical trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 48, 675-681.
34. Wolski Z, Wronczewski A, Makarewicz R, Wronczewska A: *Brachyterapia wysokodawkowa wraz z napromienianiem z pól zewnętrznych w leczeniu chorych z rakiem stercza*. Urol Pol 2006, 1, 40-44.

Adres do korespondencji / Correspondence

Marek Kanikowski
Zakład Brachyterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. (061) 8850832, 0 601 860 436
marek0@poczta.onet.pl