

Brachyterapia niską mocą dawki (LDR-BT) to jedna z technik brachyterapii, stosowana od wielu lat w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego. Głównym założeniem tej metody jest implantacja na stałe niewielkich izotopów promieniotwórczych (*seeds*) bezpośrednio do gruczołu krokowego. LDR-BT stosuje się przede wszystkim w monoterapii, czasami w skojarzeniu z napromieniowaniem wiązkami zewnętrznymi (EBRT) w celu miejscowego podwyższenia dawki (*boost*). Obecnie stosuje się trzy typy izotopów promieniotwórczych (I-125, Pd-103, Cs-131). Technika ta jest szczególnie rozpozszechniona w Stanach Zjednoczonych i w niektórych państwach Europy Zachodniej, w innych częściej stosuje się technikę brachyterapii z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR-BT). Uważa się, że monoterapia LDR-BT jest dobrą techniką leczenia wczesnych postaci raka gruczołu krokowego ze względu na niskie odsetki powikłań, wysoką wyleczalność i komfort dla pacjenta (krótki czas hospitalizacji). Celem tej publikacji jest opisanie techniki, wskazań, powikłań i wybranych wyników leczenia raka gruczołu krokowego przy zastosowaniu brachyterapii LDR.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, brachyterapia LDR, izotopy promieniotwórcze, implanty stałe, ziarna promieniotwórcze.

Brachyterapia LDR w leczeniu raka gruczołu krokowego

Permanent LDR implants in treatment of prostate cancer

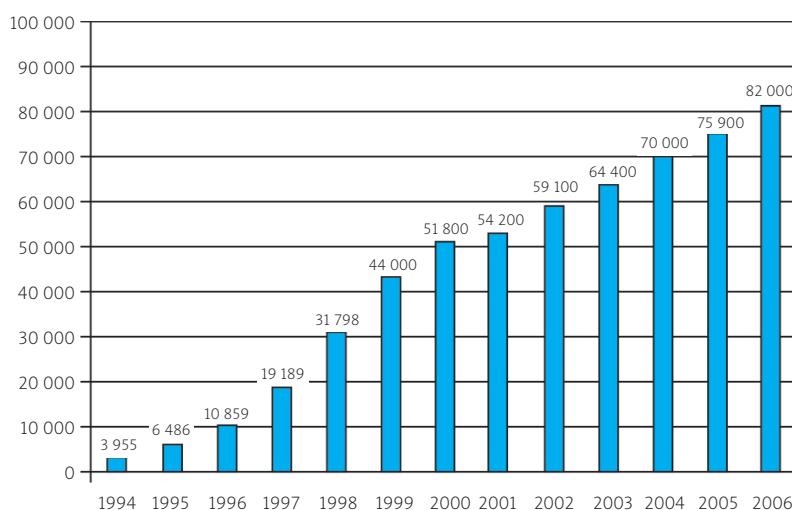
Janusz Skowronek¹, Marek Kanikowski¹, Grzegorz Zwierzchowski², Adam Chicheł¹

¹Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wprowadzenie

Pacjenci z wczesnym rakiem gruczołu krokowego mają duże szanse (90–100%) na całkowite wyleczenie [1–7]. Można zastosować kilka metod leczenia: prostatektomię, krioterapię, teleradioterapię (EBRT) lub brachyterapię (BT) śródmiąższową. BT jest jedną z coraz częściej stosowanych metod. Polega ona na implantacji źródeł promieniowania radioaktywnego bezpośrednio do gruczołu krokowego. LDR-BT jest techniką stosowaną od ponad 30 lat, a liczba pacjentów skierowanych do tego rodzaju leczenia radykalnego szybko rośnie, szczególnie w Stanach Zjednoczonych. W 1995 tylko 5% chorych na raka gruczołu krokowego leczono techniką brachyterapii, podczas gdy operacyjnie ponad 65% chorych. Odkrycie nowych izotopów wraz z wprowadzeniem systemu komputerowego planowania leczenia spowodowało szybki wzrost odsetka chorych kwalifikowanych do brachyterapii w Stanach Zjednoczonych (36% w 2002 r. i > 40% w 2004 r.). Liczba chorych poddanych LDR-BT rośnie bardzo szybko (ryc. 1). Kliniczne i biochemiczne wskaźniki wyleczalności są porównywalne do tych, które obserwuje się w przypadku radykalnej prostatektomii lub EBRT [8–10]. Mniejszy odsetek powikłań oraz większa konformalna dawka promieniowania pochłonięta przez gruczoł krokowy to główne zalety LDR-BT w porównaniu z EBRT. W odróżnieniu od radykalnej prostatektomii implantacja stałych ziaren promieniotwórczych jest krótkim, jednodniowym zabiegiem z mniejszym wskaźnikiem powikłań okołozabiegowych oraz w okresie po jej wykonaniu (krwa-



Ryc. 1. Wzrastająca liczba zabiegów brachyterapii raka gruczołu krokowego za pomocą implantów stałych w Stanach Zjednoczonych

Fig. 1. Growing number of brachytherapy procedures done in the USA

Low-dose rate brachytherapy (LDR-BT) is a radiation method known for several years in the treatment of localized prostate cancer. The main idea of this method is to implant small radioactive seeds directly into the prostate gland. LDR brachytherapy is applied as a monotherapy and also used along with external beam radiation therapy (EBRT) as a boost. In most cases it is used as a sole radical treatment modality, but not as a palliative treatment. The application of permanent seed implants is a curative treatment alternative in patients with organ-confined cancer, without extracapsular extension of the tumour. This technique is particularly popular in the United States. In Europe, however, high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) is more popular in early-stage prostate cancer treatment (as a boost). The aim of this publication is to describe methods, indications, complications and selected results of prostate cancer LDR brachytherapy.

Key words: prostate cancer, LDR brachytherapy, radioactive isotope, permanent implants, seeds.

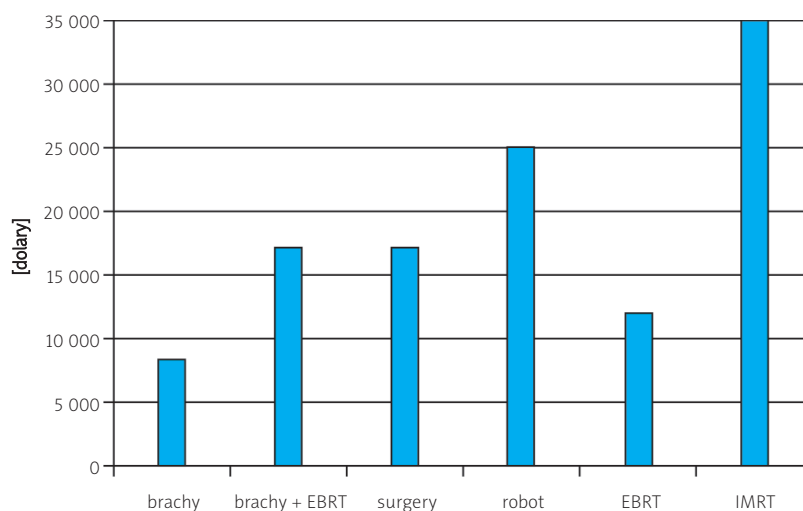
wienie, nietrzymanie moczu, impotencja). Dokładna selekcja izotopu promieniotwórczego i jego odpowiednia lokalizacja pozwalają na podanie wysokiej dawki promieniowania wewnątrz guza gruczołu krokowego z szybkim zmniejszeniem dawki poza gruczołem w zdrowych narządach, które należy maksymalnie ochronić.

Początki brachyterapii śródtkankowej jako metody leczenia raka gruczołu krokowego sięgają pierwszych trzech dekad XX w. Wtedy Pasteau i Denning opublikowali swoje pierwsze dane dotyczące leczenia pacjentów po zastosowaniu pojedynczej aplikacji izotopu radu przez cewnik moczowy bezpośrednio do gruczołu krokowego [11, 12]. Niestety, wysoki odsetek powikłań wykluczył tę technikę z użycia, ale jednocześnie zainspirował badaczy z innych ośrodków do szukania bardziej skutecznych metod.

Do brachyterapii powrócono w latach siedemdziesiątych XX w. Implantację źródeł promieniotwórczych na stałe do złośliwego guza zastosowano w trakcie limfadenektomii podczas zabiegu chirurgicznego. Kilka ośrodków w Stanach Zjednoczonych (Whitmore, Carlton) stosowało jod (I-125) i złoto (Au-198) jako uzupełnienie wcześniejszej teleradioterapii. Po długotrwałych badaniach kontrolnych uznano tę metodę za bezużyteczną ze względu na niezadowalającą kontrolę pozycji ziaren, niewystarczającą ochronę radiologiczną pracowników i niezadowalające wyniki leczenia pacjentów z miejscowym zaawansowaniem choroby w porównaniu z zastosowaniem samodzielnej EBRT [9].

Rozwój ultrasonografii transrektalnej w późnych latach osiemdziesiątych spowodował pojawienie się nowych technik implantacji stałych ziaren. Ta procedura została szczegółowo opracowana przez Holma i wsp., którzy wprowadzili przezskórną implantację igieł pod kontrolą doodbytniczego USG [13]. Jednocześnie postęp w technologii, obejmujący wprowadzenie nowych izotopów promieniotwórczych, techniki zdalnego ładowania źródeł (*afterloading*) oraz komputerowego planowania leczenia, doprowadził do znaczącego przełomu w brachyterapii i ponownego zainteresowania lekarzy zastosowaniem tej techniki w leczeniu wczesnego raka prostaty.

Główną przyczyną niestosowania w Polsce tej metody leczenia jest jej wysoki koszt. Inaczej wygląda to w Stanach Zjednoczonych, gdzie koszty bra-

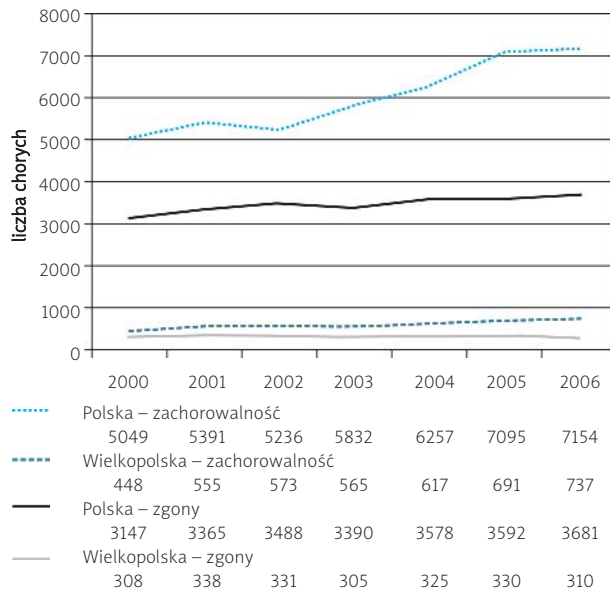


Ryc. 2. Porównanie kosztów różnych metod leczenia raka gruczołu krokowego (na podstawie: Linares LA. Trial P-BIG Prostate Brachytherapy International Group; dane nieopublikowane)

brachy – brachyterapia, EBRT – radioterapia przy użyciu wiązek zewnętrznych, teleradioterapia, surgery – chirurgia, robot – automatyczna implantacja przy użyciu robota, IMRT – intensywna modulowana teleradioterapia

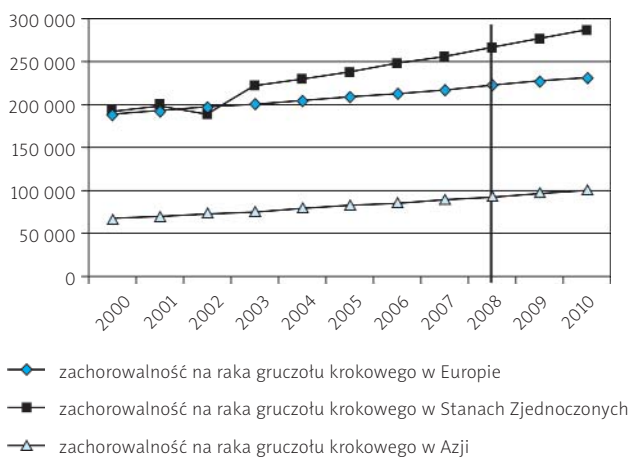
Fig. 2. Comparison of costs of different treatment methods (according to: Linares LA. Trial P-BIG Prostate Brachytherapy International Group; unpublished data)

brachy – brachytherapy, EBRT – external beam radiation therapy, surgery, robot, IMRT – Intensive Modulated Radiation Therapy



Ryc. 3. Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w Polsce i Wielkopolsce

Fig. 3. Morbidity and death rate for prostate cancer in Poland and Wielkopolska



Ryc. 4. Zachorowalność na raka gruczołu krokowego w Europie, Stanach Zjednoczonych i Azji

Fig. 4. Morbidity for prostate cancer in USA, Europe and Asia

chyterapii są niższe od kosztów innych metod (ryc. 2.). Zalety brachyterapii to przede wszystkim lepsza jakość życia po leczeniu (niższy odsetek powikłań) oraz krótki, jednorazowy zabieg, który zastępuje wielotygodniową EBRT lub długi pobyt w szpitalu po prostatektomii [14–16]. Satisfakcjonujące wyniki stosowania LDR-BT są możliwe dzięki drobiazgowym kryteriom doboru pacjentów. Wydaje się, że stały, wysoki wzrost zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Polsce (o 10–15% rocznie) uzasadnia wprowadzenie LDR-BT do praktyki klinicznej (ryc. 3.). Trend wzrostu zachorowalności obserwuje się na całym świecie (ryc. 4.).

Celem publikacji jest opisanie techniki, wskazań, powikłań i wybranych wyników LDR-BT z zastosowaniem implantów stałych w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Wskazania i przeciwwskazania

Na podstawie wielu doświadczeń klinicznych i analiz opublikowanych danych Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii (ABS) oraz Europejskie Towarzystwo Brachyterapii (GEC-ESTRO) opracowały zalecenia [1, 6]. Zgodnie z nimi, odpowiednimi kandydatami do monoterapii LDR-BT są pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem występowania u nich choroby ograniczonej do gruczołu krokowego (tab. 1.). W tej grupie z oczekiwanymi dobrymi wynikami zalecana dawka brachyterapii niską mocą dawki to 145 Gy dla jodu ($I-125$) oraz 115–120 Gy dla palladu ($Pd-103$) [1].

Istnieje ogólnie przyjęta zasada, że samodzielnej LDR-BT nie stosuje się u pacjentów z wysokim ryzykiem szerzenia się nowotworu poza gruczoł krokowy. Grupa ta obejmuje chorych z co najmniej dwoma podwyższonymi czynnikami ryzyka, takimi jak stężenie PSA > 20 ng/ml, stopień zaawansowania wyższy niż T2b i/lub wartość w skali Gleasona powyżej 7. Zgodnie z zaleceniami ABS, tacy pacjenci powinni być poddani teloradioterapii do dawki 40–50 Gy, następnie w drugim etapie leczenia brachyterapii (*boost*) do dawki 110 Gy i 100 Gy w zależności od zastosowanej dawki EBRT [1]. Wiele ośrodków w tej grupie chorych stosuje jednak albo samodzielną EBRT, albo w skojarzeniu z HDR-BT [17].

Zakwalifikowanie do grupy pośredniego ryzyka (obecność co najmniej jednego z czynników ryzyka wymienionych powyżej) nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia techniką samodzielną LDR-BT. Dobre wyniki opublikowane przez kilku autorów sugerują możliwość zastosowania monoterapii w skojarzeniu z hormonoterapią [18, 19]. ABS i GEC-ESTRO zalecają stosowanie LDR-BT u pacjentów z przewidywanym czasem przeżycia co najmniej 5 lat, co nie dla wszystkich lekarzy jest bezwzględnym przeciwwskazaniem [1, 6]. W grupie pośredniego i wysokiego ryzyka zaleca się neoadiuwantowe leczenie przeciwandrogenowe, które może doprowadzić do zmniejszenia objętości gruczołu przed brachyterapią [1–3, 19, 20].

Przeciekowa resekcja prostaty (TURP) stanowi również względne przeciwwskazanie do brachyterapii i jest związana z większym ryzykiem (do 50%) wystąpienia nietrzymania moczu po zabiegu [1, 2, 6, 21]. Niemniej jednak, w innych publikacjach nie potwierdzono tych danych i udowodniono, że ryzyko tego rodzaju powikłań jest mniejsze niż 10% [22]. Kości miednicy zastępujące powiększony gruczoł krokowy mogą uniemożliwiać właściwe umiejscowienie ziaren, co najczęściej oznacza, że przeciwwskazaniem do zabiegu jest objętość gruczołu powyżej 50–60 ml. W większości przypadków problem ten można skutecznie rozwiązać poprzez ablację hormonalną zalecaną co najmniej 3 miesiące przed zabiegiem. Wpływa ona na zmniejszenie objętości gruczołu i liczby implantowanych ziaren. Neoadiuwantowe hamowanie działania hormonów może również znacząco zredukować przedoperacyjne objawy ucisku cewki moczowej (które mogą być przeciwwskazaniem do brachyterapii) i zmniejszyć prawdopodobieństwo pooperacyjnego ostrego zastoju moczu. Problemy z implantacją ziaren mogą pojawiać się u pacjentów otyłych, w sytuacji, kiedy używane wyposażenie nie jest przystosowane do utrzymania ciężkich pacjentów bądź igły nie są wystarczająco dłu-

Tabela 1. Zasady opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii (ABS) dla brachyterapii LDR w leczeniu raka gruczołu krokowego [1]**Table 1.** American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer [1]

Kryteria wyboru	LDR-BT zalecana, wyniki bardzo dobre	LDR-BT opcjonalna, wyniki najczęściej dobre	LDR-BT w ramach badań klinicznych, często łączona z EBRT
PSA (ng/ml)	< 10	10–20	> 20
Skala Gleasona	5–6	7	8–10
Stopień zaawansowania	T1c–T2a	T2b–T2c	T3
IPSS	0–8	9–19	> 20
Objętość prostaty (cm ³)	< 40	40–60	> 60
Q max (ml/s)	> 15	15–10	< 10
Pozostała objętość (cm ³)			> 200
TURP+			+

IPSS – Międzynarodowa Skala Objawów Chorób Prostaty (ang. International Prostate Symptom Score), Q – maksymalny przepływ moczu w ml/s, TURP – przezcewkowa resekcja prostaty

gie, aby osiągnąć podstawy gruczołu krokowego. Poważne choroby układu krążenia i oddechowego nie są przeciwwskazaniem do brachyterapii, o ile chory znajduje się pod opieką internisty i jest dobrze przygotowany do zabiegu. Należy jednak zaznaczyć, że każdy starszy pacjent z tego rodzaju problemami wymaga większej uwagi lekarza prowadzącego. Wskazania i przeciwwskazania opracowane przez ABS i ESTRO przedstawiono w tab. 2.

Wybór izotopu

W praktyce lekarskiej stosuje się kilka izotopów promieniotwórczych i każdy z nich ma unikalne wartości emitowanej energii i czas połowicznego rozpadu. Te właściwości fizyczne określają aplikację izotopów w dwóch rodzajach brachyterapii stosowanej w przypadku raka gruczołu krokowego – czasowej (HDR-BT) i przy użyciu izotopów implantowanych na stałe (LDR-BT). Wyższa energia izotopu oznacza głębszą penetrację dawki w docelowej tkance, w związku z czym można zastosować pojedyncze źródło o wysokiej mocy dawki. Z drugiej strony, większa penetracja promieniowania to gorsza ochrona zdrowych tkanek i wyższy odsetek powikłań, jak również konieczność zmniejszenia docelowej dawki całkowitej. Ir-192, Au-198 i Co-60 to najlepsze przykłady źródeł promieniowania o wysokiej energii; były i są one stosowane jako czasowe izotopy w brachyterapii. Źródła energii o niskiej mocy dawki, takie jak I-125 lub Pd-103, z powodu ograniczonego zasięgu umożliwiają podanie precyzyjnie zaplanowanej dawki wewnątrz gruczołu krokowego z jednoczesną efektywną ochroną otaczających tkanek [23]. Z powodu dokładnie określonej dawki promieniowania, izotopy LDR-BT muszą być umieszczane ze szczególną uwagą, aby nie dopuścić do pozostawienia przestrzeni nieobjętych dawką leczącą. Energia izotopów o niskiej mocy dawki pozwala na dostarczenie do tkanki docelowej bardzo wysokiej dawki (120–160 Gy) promieniowania kumulowanej w dłuższym czasie. Efekt biologiczny jest porównywalny z dawką podaną techniką monoterapii HDR-BT w krótszym czasie, ale

Tabela 2. Wskazania i przeciwwskazania do monoterapii LDR-BT według zaleceń ABS i ESTRO [1, 6]**Table 2.** Indications and contraindications for permanent implant monotherapy according to ABS and ESTRO recommendations [1, 6]

Kryteria wyboru	Wskazania	
	ABS	ESTRO
PSA (ng/ml)	< 10	< 10
Skala Gleasona	2–6	5–6
Stopień zaawansowania	T1–T2a	T1c–T2a
AUA/IPSS	niski (1–7)	0–8
Objętość prostaty (cm ³)	< 60	< 50
Q max (ml/s)	–	> 15
Pozostała objętość	–	< 200
TURP+	–	–
Przeciwwskazania		
Oczekiwana długość życia	< 5 lat	< 5 lat
TURP	duże i niewyleczony ubytek	kryterium wykluczające
Odległe przerzuty	+	+
Rozmiar gruczołu (cm ³)	> 60	> 50
BPH	względne przeciwwskazanie	–
Wpływ tuku tonowego	względne przeciwwskazanie	względne przeciwwskazanie
Krwawienie	–	+
Pęcherzyki nasienne	względne przeciwwskazanie	–

IPSS – Międzynarodowa Skala Objawów Chorób Prostaty (ang. International Prostate Symptom Score), Q – maksymalny przepływ moczu w ml/s, TURP – przezcewkowa resekcja prostaty, BPH – łagodny przerost prostaty



Ryc. 5. Przykład ziarna promieniotwórczego stosowanego w leczeniu raka gruczołu krokowego

Fig. 5. Example of permanent implant used in brachytherapy of prostate cancer

z użyciem izotopów o wysokiej mocy dawki. Rycina 5 obrazuje wielkość ziarna, natomiast ryc. 6 a i b przedstawiają szczegóły budowy wybranych ziaren I-125 i Cs-131.

I-125 ma niską energię (27 keV) z początkową mocą dawki od 8 do 10 cGy/godz. oraz czasem połowicznego rozpadu wynoszącym 59,6 dnia. W związku z taką mocą dawki analizowano skuteczność stałych implantów (I-125) w leczeniu szybko dzielących się komórek raka gruczołu krokowego. Mniej zróżnicowane zmiany nowotworowe z krótkim okresem interfazy komórki mogą proliferować szybciej niż następuje niszczenie komórek guza podczas leczenia I-125, co zostało zauważone przez Freemana i wsp. w badaniach doświadczalnych [24]. Stworzono również kilka modeli matematycznych porównujących liczbę zniszczonych komórek w powiązaniu z czasem podwojenia masy guza dla każdego źródła promieniowania. Whitmore opublikował dane, które przedstawiają skuteczność i porównują niszczenie komórek w szybko dzielących się guzach po zastosowaniu izotopów LDR i HDR [25]. Zgodnie z tymi badaniami stałe implanty o niskiej mocy dawki nie są tak skuteczne w przypadku tego procesu jak izotopy HDR [26]. Jest to powodem stałego poszukiwania nowych izotopów.

Od 1986 r. w leczeniu stosuje się inny izotop – palladium (Pd-103) [20, 27–30]. Główną różnicą pomiędzy Pd-103 i I-125 jest krótszy czas połowicznego rozpadu palladu (17 dni), co powoduje, że moc jego początkowej dawki jest większa i wynosi ok. 20 cGy/godz. Pierwsze wyniki badań nad tym izotopem wskazują na zalety stosowania Pd-103 polegające na wyższym prawdopodobieństwie zniszczenia

szybko dzielących się komórek guzów (w porównaniu z I-125) [23]. Z tego powodu zaleca się stosowanie Pd-103 w leczeniu zmian nowotworowych gruczołu krokowego o niskim stopniu zróżnicowania. Wszystkie te założenia są nadal weryfikowane w ramach badań klinicznych.

Cez-131 (Cs-131) został wprowadzony w czołowych ośrodkach onkologicznych w Stanach Zjednoczonych w październiku 2004 r. [31–33]. Obecnie izotop ten jest używany w prawie 50 ośrodkach w tym kraju ze względu na jego właściwości fizyczne. Cs-131 przekazuje dawkę promieniowania do tkanki docelowej szybciej niż inne izotopy. Dzięki temu pacjenci otrzymują wyższą początkową dawkę terapeutyczną i szybko rozpoczyna się proces zabijania komórek nowotworowych. Krótsze napromienianie może mieć wpływ na czas trwania powikłań (inne narażenie tkanek prawidłowych na promieniowanie) w porównaniu z innymi izotopami [32, 33]. 90% dawki terapeutycznej jest dostarczane w ciągu 33 dni. Względnie wysoki poziom energii (29 KeV) zapewnia o 30% większe przenikanie do raka gruczołu krokowego w porównaniu z Pd-103. Bardzo ważny dla pacjentów jest również fakt, że krótki czas połowicznego rozpadu Cs-131 (tylko 9,7 dnia) powoduje krótsze narażenie na promieniowanie dla domowników i środowiska [31, 32]. Porównanie właściwości fizycznych trzech analizowanych izotopów przedstawiono w tab. 3.

Pomimo istnienia modeli biologicznych oraz lepszej wiedzy o promienioczułości guzów i normalnych tkanek brak jest wystarczających danych, aby ostatecznie określić, który izotop jest bardziej skuteczny w leczeniu raka gruczołu krokowego [34]. Nie ma jednoznacznie ustalonej wartości współczynnika α/β , niezbędnego do obliczenia dawki równoważnej biologicznie [BED]. Większość autorów określa współczynnik α/β komórek raka gruczołu krokowego na 1,5 [23, 26]. Po przyjęciu tej wartości i wstawieniu do odpowiednich wzorów, można obliczyć, że BED podany techniką HDR-BT jest znacząco wyższy dla niższych wartości α/β . Po przyjęciu wyższych wartości α/β wydaje się, że LDR-BT jest dla pacjentów lepszym rozwiązaniem (rośnie BED). Oprócz tego biologiczna skuteczność leczenia promieniowaniem zależy wyraźnie od mocy dawki i promieniowrażliwości tkanki. Dobrze znany jest fakt, że wysoka moc dawki powoduje duże uszkodzenia zarówno zdrowych, jak i złośliwych komórek. Wiedza odnośnie do wpływu mocy dawki na biologiczny cykl komórki może wpłynąć na wybór przez lekarzy rodzaju leczenia (HDR-BT lub LDR-BT), jak również rodzaju izotopu promieniotwórczego [23].

Tabela 3. Właściwości fizyczne obecnie stosowanych implantów stałych
Table 3. Physical characteristics of used permanent implants

Izotop	Okres półtrwania	Energia (średnia)	90% dostarczonej dawki	Zakres dawki (mediana dawki)
¹²⁵ Jod	60 dni	30,4 KeV	204 dni	1. Monoterapia 140–160 Gy (145 Gy) 2. EBRT 40–50 Gy + BT (100–120 Gy)
¹⁰³ Palladium	17 dni	22 KeV	58 dni	1. Monoterapia 110–120 Gy (125 Gy) 2. EBRT 50 Gy + BT (60–90 Gy)
¹³¹ Cez	9,7 dnia	29 KeV	33 dni	1. Monoterapia (115 Gy)

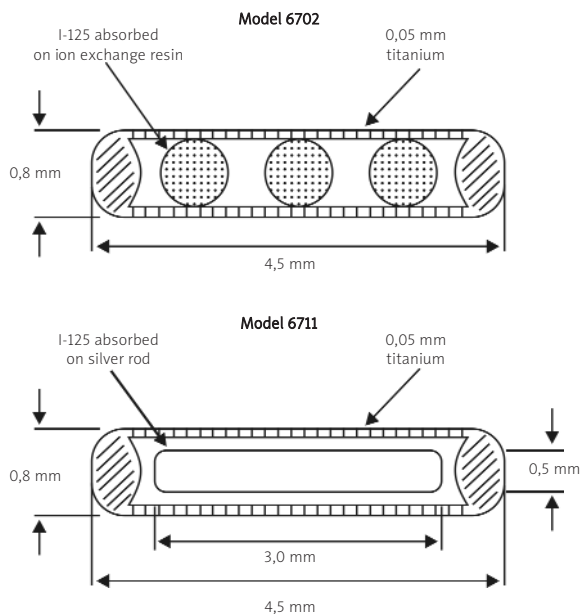
Porównanie HDR-BT i LDR-BT

Tylko w monoterapii u pacjentów z guzem o niskim stopniu zaawansowania można porównać oba rodzaje brachyterapii. W większości ośrodków, w których dostępne są obie techniki, LDR-BT zaleca się jako samodzielne leczenie w przypadku wczesnego raka. HDR-BT jest zwykle stosowana równocześnie z EBRT u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka. Samodzielna HDR-BT jest stosowana od niedawna i obecnie istnieje niewiele danych na temat wyników i powikłań tej metody [17, 26, 35]. HDR-BT powoduje bardziej niejednorodne rozmieszczenie dawki w narządzie docelowym (wyższe parametry V150 i V200), ale dzięki elastyczności planowania niejednorodność może być wykorzystana, aby utrzymać niską dawkę promieniowania w narządach ryzyka podczas zwiększania dawki na obwodzie gruczołu [26]. W związku z niemożnością usunięcia lub korekty położenia stałych implantów, nie ma możliwości, aby zmienić rozkład dawki po ich implantacji przy użyciu komputerowego systemu planowania. Wskazane jest stosowanie HDR-BT w przypadku raka gruczołu krokowego podejrzanego o rozprzestrzenianie się poza torebkę. Po HDR-BT nie ma obaw co do radioaktywności pacjentów i nie ma możliwości przemieszczenia się źródeł promieniowania (ziaren) poprzez układ krwionośny poza gruczoł. Powikłanie w postaci obrzęku nie pojawia się w procedurze czasowej implantacji z powodu planowania w czasie rzeczywistym i krótkiego czasu leczenia.

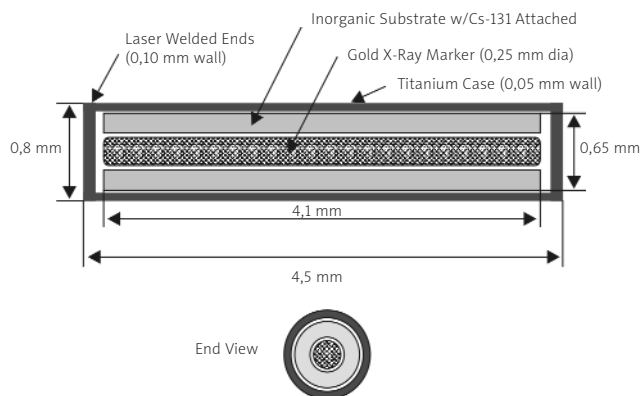
Istnieją również pozytywne aspekty stosowania LDR-BT. Pacjenci z rakiem we wczesnym stopniu zaawansowania mogą być poddani procedurze w ciągu jednego dnia – wygodne dla pacjenta i korzystne finansowo. W Stanach Zjednoczonych pojedynczy zabieg LDR-BT kosztuje znacznie mniej niż EBRT łączona z HDR-BT (ryc. 2.). Porównanie czasu trwania tych rodzajów leczenia jest kolejną poważną zaletą stosowania terapii stałymi implantami (jeden dzień zamiast 4–5 tyg.). Istnieje jeszcze jeden silny argument przemawiający za stosowaniem tej techniki – wiele ośrodków onkologicznych ma duże doświadczenie w przeprowadzaniu implantacji stałych implantów, większe niż w przypadku HDR-BT. Szeroka dostępność tego leczenia (poza Polską) i częste wykonywanie procedury doprowadziły do publikacji dużej liczby artykułów opisujących zwykle dobre wyniki leczenia w przypadku wczesnego raka gruczołu krokowego [8–10, 35–39].

Technika implantacji LDR-BT

Rutynowe badania obejmują EKG z konsultacją internistyczną, anestezjologiczną, badanie morfologii i biochemii krwi oraz moczu, RTG klatki piersiowej oraz TRUS. Przed zabiegiem pacjentom z wywiadem zakrzepicy żył głębokich podaje się podskórnie heparynę w celu zapobiegania powikłaniom związanym z tym schorzeniem. Ze względu na znaczące ryzyko krwawienia z krocza pozostali kandydaci do tej procedury powinni odstawić antykoagulanty, łącznie z aspiryną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i warfaryną [1, 6, 7]. Na sali operacyjnej pacjent jest poddawany znieczuleniu ogólnemu lub zewnątrzoponowemu w pozycji grzbietowej litotomijnej. Wybór znieczulenia zależy od doświadczenia ośrodka i preferencji pacjenta. Po założeniu



Ryc. 6a. Schemat budowy ziarna promieniotwórczego Jodu-125
Fig. 6a. I-125 implant construction – example



Ryc. 6b. Schemat budowy ziarna promieniotwórczego Cezu-131 [12]
Fig. 6b. Cs-131 implant construction – example [12]

cewnika do pęcherza moczowego następuje podanie kontrastu (Renografin) lub napowietrzonego żelu, które są zwykle używane do wizualizacji cewki moczowej i różnicowania pęcherza z gruczołem. Ważne jest również, aby wyłączyć moshnę i jądra z pola zabiegowego poprzez unieruchomienie ich za pomocą opatrunku. Pierwszym krokiem procedury jest konieczność określenia kształtu i wielkości gruczołu przed wprowadzeniem igieł przez wstępną ultrasonografię transrektalną (TRUS). Można tego dokonać kilka tygodni przed wprowadzeniem ziaren (preimplantacyjne planowanie leczenia) lub w dniu przeprowadzenia zabiegu (śródooperacyjne planowanie leczenia). Głowica o częstotliwości 5, 6 lub 7,5 MHz zbiera ultrasonograficzne informacje o lokalizacji i budowie gruczołu krokowego i narządów krytycznych w odstępach 3–5 mm. Przygotowany plan leczenia powinien zawierać kilka informacji, takich jak rozmieszczenie igieł, liczba i aktywność ziaren oraz kształt i objętość docelowej tkanki. Aby osiągnąć jak najlepszy rozkład dawki we-

Tabela 4. Wyniki monoterapii LDR-BT opublikowane przez różnych autorów**Table 4.** Treatment results of monotherapy LDR-BT published by different authors

Autor	Liczba pacjentów	Grupa ryzyka	Schematy leczenia (monoterapia)	Czas obserwacji	Wyniki
Guedea i wsp. [5]	364	I, II, III	LDR-BT (wyniki z 4 ośrodków)	36 miesięcy	BC: 93,0% I 88,0% II 80,0% III
Bladou i wsp. [44]	260	I, II, III	LDR-BT (I-125)	29,5 miesiąca	DFS: 93,8% (wszystkie grupy) 97,7% (I)
Radge i wsp. [36]	619	I, III	LDR-BT I-125 (I) Pd-103 (III)	13 lat	DFS: 76% I 80% III
Sharkey i wsp. [27]	166	I	LDR-BT Pd-103 + HT	5 lat	FFPF: 86%
Merrick i wsp. [45]	32	I, II, III	LDR-BT	26,4 miesiąca	BC: 100%
Kollmeier i wsp. [46]	243	I, II, III	LDR-BT (I-125, Pd-103) + HT	8 lat	FFPF: 88,0% I 81,0% II 65,0% III
Prada i wsp. [37]	275	I, II, III	LDR-BT (I-125, Pd-103)	5 lat	96% OS 97% DFS 99% BC
Merrick i wsp. [38]	119	I, II, III	LDR-BT	7 lat	BC: 93,1% I 100,0% II 95,2% III
Stock i wsp. [47]	79	I, II	LDR-BT (I-125, Pd-103)	24 miesiące	FFPF: 76%

BC – wskaźnik kontroli biochemicznej, DFS – wskaźnik przeżycia bez progresji choroby, OS – całkowite przeżycie, FFPF – wskaźnik czasu bez wzrostu poziomu PSA, LDR-BT – brachyterapia niską mocą dawki, HT – terapia antyandrogenowa. 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)

Tabela 5. Wyniki leczenia skojarzonego (EBRT plus LDR-BT) opublikowane przez różnych autorów**Table 5.** Results of combined treatment (EBRT plus LDR-BT) published by different authors

Autor	Liczba pacjentów	Grupa ryzyka	Schematy leczenia (monoterapia)	Badania kontrolne	Wyniki
Wallner i wsp. [28]	112 (grupa ryzyka I)	I, II, III	EBRT (44 Gy) + Pd-103 (90 Gy) v EBRT (20 Gy) + Pd-103 (115 Gy)	3 lata	84% DFS 94% DFS
Sylvester i wsp. [48]	223	I, II, III	EBRT (45 Gy) + I-125, Pd-103	15 lat	BFFS: 88% (I) 80% (II) 53% (III)
Sherertz i wsp. [29]	156	II, III	EBRT (44 Gy) + Pd-103 (90 Gy) v EBRT (20 Gy) + Pd-103 (115 Gy)	3 lata	całkowity DFS: 86%
Stock i wsp. [20]	43	III	HT + EBRT + Pd-103	4 lata	FFPF: 74%
Orio i wsp. [30]	179	II, III	EBRT + Pd-103	3 lata	całkowity DFS: 79%
Peschel i wsp. [34]	68	I, II, III	EBRT (45 Gy) + I-125 (110 Gy) EBRT (45 Gy) + Pd-103 (98 Gy)	5 lat	72% DFS 74% DFS
Merrick i wsp. [40]	668	I, II, III	HT + EBRT + Pd-103, I-125	8 lat	DFS: 98,2% (I) 98,4% (II) 88,2% (III)

BC – wskaźnik kontroli biochemicznej, DFS – wskaźnik przeżycia bez progresji choroby, OS – całkowite przeżycie, FFPF – wskaźnik czasu bez wzrostu stężenia PSA

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)

LDR-BT – brachyterapia niską mocą dawki, HT – terapia antyandrogenowa

wnątrz gruczołu, można weryfikować położenie igieł pod kontrolą TRUS w czasie rzeczywistym i z użyciem systemu planowania leczenia.

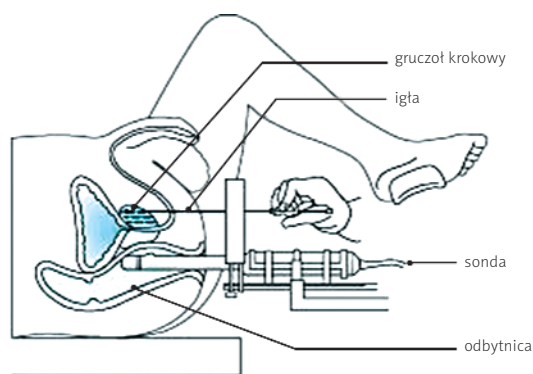
Głowica do ultrasonografii transrektalnej jest połączona ze specjalną płytką (*template*) stosowaną do implantacji ziaren i dzięki umocowaniu tworzy aparat do wprowadzania igieł (*stepper*). Przed właściwą procedurą ważne jest, aby zmierzyć odległość między podstawą gruczołu a płytką. Dwie stabilizujące igły (*anchor needles*) wprowadza się przez płytkę poniżej cewki moczowej po każdej stronie linii środkowej [2]. Z powodu ruchów gruczołu podczas tej procedury tworzony jest wstępny plan (*pre-plan*) w celu zminimalizowania błędów wynikających z położenia. Rozmieszczenie igieł (współrzędne na płytce urządzenia do wprowadzania igieł) odpowiada współrzędnym w komputerowym systemie planowania [2]. Pozwala to lekarzowi i fizykowi na dokładny wybór punktów wprowadzenia każdej igły oraz liczby ziaren. Kiedy wstępny plan jest gotowy, wprowadza się igły o długości 20 cm i po porównaniu dwóch planów (przed wprowadzeniem i po) promieniotwórcze ziarna umieszcza się w gruczole krokowym przy użyciu różnych aplikatorów (w zależności od producenta). Schemat ułożenia pacjentów oraz technikę implantacji przedstawiono na ryc. 7a i b.

Wycofywanie każdej igły powinno być prowadzone bardzo ostrożnie, aby uniknąć przemieszczenia źródła wewnątrz gruczołu. Po zakończeniu procedury lokalizacja implantów musi być skontrolowana badaniem RTG. Zwykle nie ma możliwości usunięcia ziaren po ich wprowadzeniu, ale jeśli obserwuje się „zimne punkty”, można dodać kilka dodatkowych ziaren, aby zapełnić puste miejsca. Całą procedurę implantacji ziaren LDR w leczeniu raka gruczołu krokowego kończą przeprowadzenie końcowego badania tomografii miednicy mniejszej i poimplantacyjna dozymetria. Pacjenci opuszczają salę operacyjną z cewnikiem Foleya w pęcherzu, a po usunięciu cewnika mogą być następnego dnia wypisani do domu. Warunkiem usunięcia cewnika jest samodzielne oddawanie moczu. Schematyczne rozmieszczenie implantów prezentuje ryc. 8, a radiogramy z widocznymi implantami ryc. 9. Inna zaawansowana technika implantacji ziaren polega na implantacji ziaren promienio-

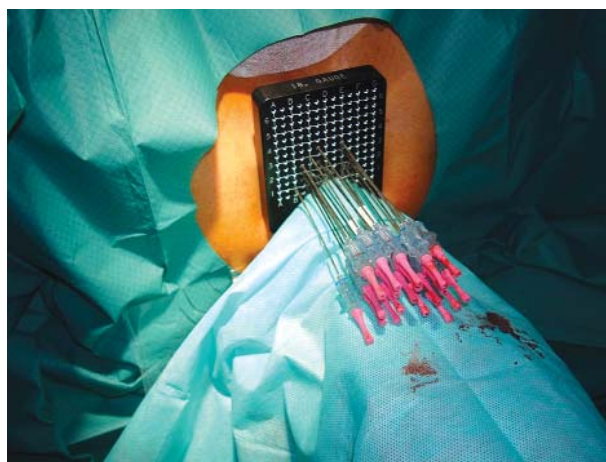
twórczych (*stranded seeds*) połączonych łańcuchami zbudowanymi z glikolidu, lakcydu i polydioksanonu. Główną zaletą stosowania tej techniki jest znacząca poprawa parametru D90 (dawka otrzymana przez 90% objętości docelowej) przy obniżeniu wskaźnika toksyczności oraz mniejszym ryzyku przemieszczenia się ziaren uwolnionych z gruczołu [21, 40, 41].

Plan leczenia

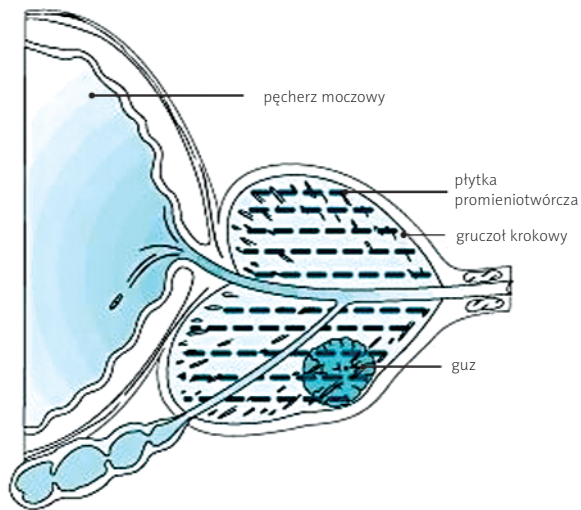
Dozymetria promieniowania przed lub w czasie wprowadzania ziaren (*live*) jest niewystarczająca, dlatego ABS zaleca dozymetrię po implantacji u wszystkich pacjentów w celu weryfikacji rozkładu dawki [1]. Ze względu na dostępność, koszt i właściwy sposób wizualizacji prostaty z wprowadzonymi ziarnami, obecnie na świecie szeroko stosuje się dozymetrię opartą na badaniu TK. Badanie TK winno być zaplanowane przez każdy ośrodek w stałych odstępach po zabiegu w celu oceny pozycji implantowanych ziaren [1, 2, 6, 7]. Przy okazji każdego badania lekarz i fizyk powinni ocenić położenie izodoz obejmujących gruczoł (50%, 80%, 90%, 100%, 150% i 200% zadanej dawki) w odniesieniu do histogramów dawka–objętość (DVH) z poprzednich badań TK. Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii zaleca wszystkim ośrodkom ocenę histogramów dawka–objętość (DVH) i wartości D90 oraz V100 (objętość, która otrzymała 100% przypisanej dawki) [1]. W celu oceny ryzyka wystąpienia powikłań w zdrowych narządach, dawki w odbytnicy i cewce moczowej powinny być ocenione i porównane z dolegliwościami pacjentów podczas wywiadu (ryc. 10.). Dawka wewnątrz napromienianego gruczołu nie powinna być wyższa niż 150% dawki zadanej, co można osiągnąć poprzez zmniejszenie liczby ziaren w potencjalnych „gorących punktach” [2]. Obrzęk gruczołu po implantacji jest kolejnym następstwem pojawiającym się stosunkowo często. Większa objętość prostaty wpływa na wzrost tego ryzyka. Przykładowy ostateczny plan leczenia obejmujący rozkład dawki w postaci izodoz przedstawiono na ryc. 11.



Ryc. 7a. Schemat implantacji ziaren promieniotwórczych – wzajemne ułożenie narządów, widok sondy doodbytniczej USG oraz igły wkłuwanej za pomocą płytki stabilizującej
Fig. 7a. Setting the needles using permanent implant technique – patient positioning, adjacent organs, endorectal probe, template and needle



Ryc. 7b. Igły założone do prostaty, przez które zakłada się ziarna, widoczna płytka mocująca
Fig. 7b. Setting the needles using permanent implant technique, needles and template visible

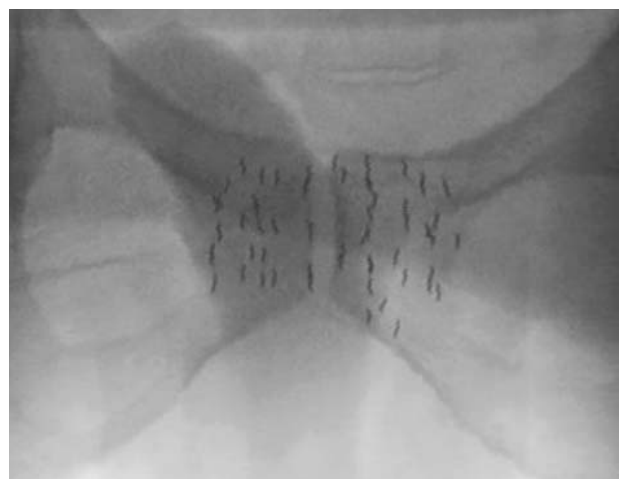
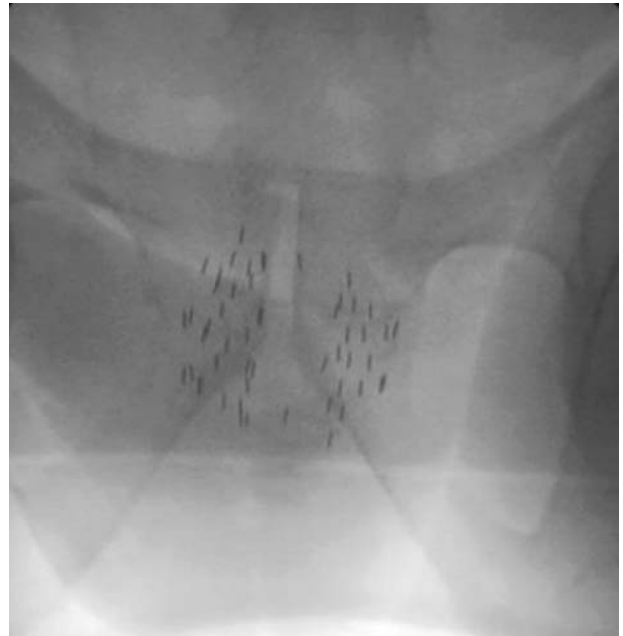


Ryc. 8. Wzajemne ułożenie implantów, guza w gruczole krokowym, pęcherza moczowego, cewki moczowej (narządy ryzyka)
Fig. 8. Schematic image of implants in prostate and circumjacent organs at risk (OAR) – bladder, urethra. Tumour is infiltrating only part of prostate

Prezentacja wybranych wyników

Opublikowano dziesiątki prac potwierdzających wysoką skuteczność LDR-BT w monoterapii raka gruczołu krokowego. Implantacja ziaren o niskiej mocy dawki jest w większości przypadków stosowana jako samodzielna metoda lecznicza z lub bez jednoczesnej terapii antyandrogenowej. Główną przyczyną trudności w porównywaniu uzyskiwanych wyników są: kryteria doboru chorych, niejednorodne punkty końcowe analizy, różne okresy badań kontrolnych i odmienna terapia hormonalna stosowana przez ośrodki na całym świecie. Dane publikowane z dłuższym okresem badań kontrolnych (5 lat i dłużej) są coraz częstsze. Autorzy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ocenili 5-letnie wyniki leczenia, kontrolę guza oraz odsetki powikłań u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego leczonych za pomocą I-125 [4]. 2693 pacjentów zostało poddanych monoterapii LDR-BT pomiędzy styczniem 1998 a czerwcem 2002 r. 5-letni czas wolny od wznowy u pacjentów z grupy niskiego i średniego ryzyka (zgodnie z definicją ASTRO) stwierdzono odpowiednio u 96% i 89% pacjentów. Autorzy stwierdzili, że wartość D90 korelowała z 8-letnim czasem przeżycia wolnym od wznowy (PRFS). W wieloczynnikowej analizie u pacjentów z dozymetrią poimplantacyjną wartość D90 stanowiła istotny wskaźnik częstości występowania PRFS. Ostre objawy ze strony układu moczowego wystąpiły u 38% pacjentów w ciągu 6 miesięcy po leczeniu, u 63% z nich objawy ustąpiły całkowicie. Powikłania późne ze strony odbytnicy zaobserwowano u 1%, krwawienia z odbytnicy (stopień 2.) – u 7% chorych. Poza dobrymi wynikami kontroli biochemicznej publikacja ta wykazała, że planowanie w czasie rzeczywistym pozwala trwale i wiarygodnie ocenić planowaną dawkę w celu uzyskania optymalnego wskaźnika terapeutycznego pomiędzy tkanką docelową i zdrową [4].

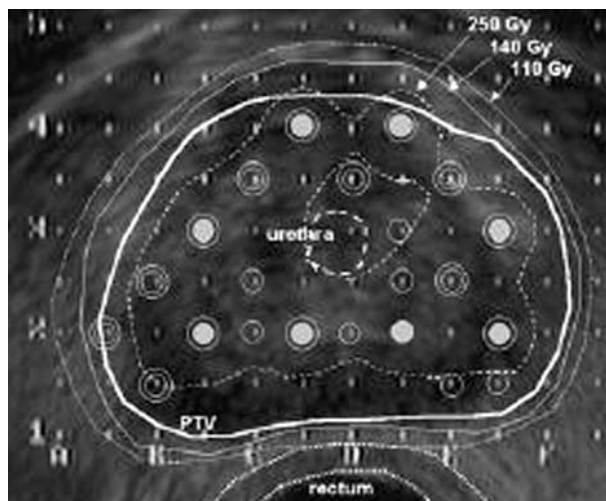
Pięć krajów europejskich (Francja, Finlandia, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania) zebrало swoje dane dotyczące wy-



Ryc. 9. Weryfikacja RTG liczby i położenia ziaren promieniotwórczych I-125 w miększu gruczołu krokowego
Fig. 9. X-ray image of implanted I-125 implants – verification after procedure

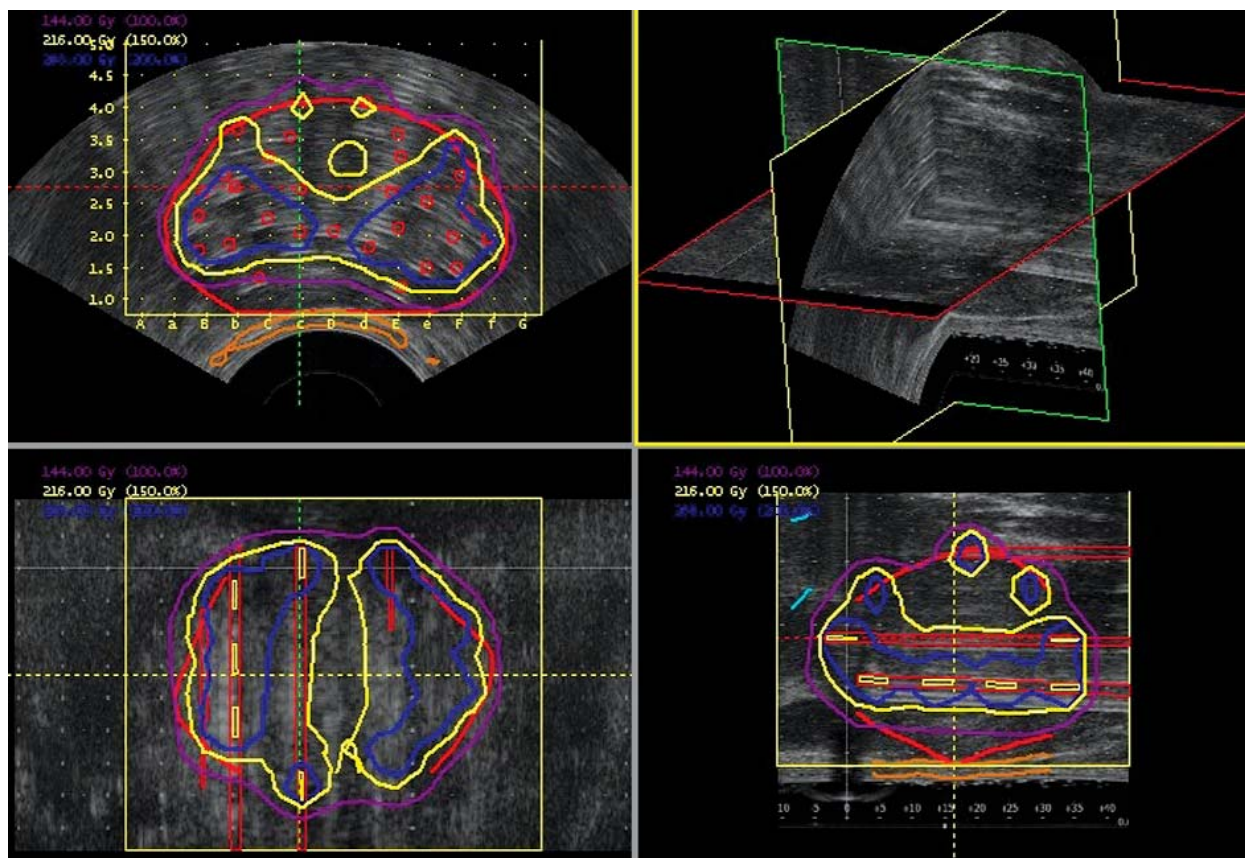
ników monoterapii LDR-BT raka gruczołu krokowego i opublikowało je w lipcu 2006 r. Pomiędzy majem 1998 a sierpniem 2003 r. brachyterapii poddano 1050 pacjentów z chorobą ograniczoną w stadium T1–T2 [5]. Podzielono ich na 3 główne grupy ryzyka (definicja ABS), odpowiednio 63,6%,

28,3%, 6,3% w każdej grupie. Niestety, z całkowitej liczby pacjentów tylko 364 z nich mogło być ocenionych metodą Kaplana-Meiera analizującą brak niepowodzeń biochemicznych w ciągu 3 lat po leczeniu. Okres 3 lat wolnych od progresji biochemicznej zaobserwowano w grupie niskiego, średniego i wysokiego ryzyka u odpowiednio 93%, 88% i 80% pacjentów. Wstępne wyniki monoterapii LDR zebrane z różnych ośrodków medycznych potwierdziły wyniki leczenia w analizowanych grupach chorych [5]. W innym badaniu Merrick i wsp. zbierali dane dotyczące wyników (okres wolny od progresji biochemicznej – BFPS) u pacjentów w wieku < 54 lat, nieleczonych dotąd hormonalnie, którzy przebyli brachyterapię z lub bez teleradioterapii [42]. Pacjenci (n = 108) byli poddani LDR-BT w stadiach klinicznych T1c-T2cNOMO. Średni czas obserwacji wynosił u wszystkich pacjentów 5,3 roku. Żaden pacjent nie miał wykonywanej biopsji pęcherzyków nasiennych czy oceny (staging) patologicznych węzłów chłonnych. BPFS określany był za pomocą specyficznego antygenu prostaty (PSA) w stężeniu mniejszym lub równym 0,4 ng/ml. Przeanalizowano kilka parametrów klinicznych, leczniczych i dozymetrycznych pod kątem ich wpływu na BFPS. Autorzy odnotowali, że 8-letni okres wolny od wznowy biochemicznej wynosił dla całej grupy 96%: 96% dla grupy niskiego, 100% dla średniego i 75% dla wysokiego ryzyka. U pacjentów bez żadnego nawrotu biochemicznego średnie stężenie PSA wynosiło



Ryc. 10. Obraz implantów I-125 (pełne kółka) w jednej z poprzecznych płaszczyzn planu leczenia. Zaznaczono prostatę, PTV, cewkę moczową (urethra) oraz odbytnicę (rectum). Liczba implantów (ziaren) w objętości oraz ich topograficzne rozłożenie może być precyzyjnie określona za pomocą 3D systemu współrzędnych. Izodozy są pokazane w relacji do PTV, cewki moczowej i odbytnicy (dawka d obejmuje PTV (“V100”) [2]

Fig. 10. Image-assisted treatment planning in prostate cancer. Transverse ultrasound image showing the PTV, urethra and rectum delineated and the dose distribution in an LDR iodine permanent implant. Isodose levels are given for the prescribed dose of 140 Gy as well as for 250 Gy and 110 Gy [2]



Ryc. 11. Ostateczny plan leczenia – izodoza 100% (dawka łączna 144 Gy, kolor bordowy) obejmuje gruczoł krokowy w każdym przekroju – poprzecznym, strzałkowym, wieńcowym. Planowanie 3D przy użyciu systemu planowania SPOT umożliwia weryfikację rozkładu dawki w każdej płaszczyźnie

Fig. 11. Final treatment plan – 100% isodose (dose of 144 Gy, maroon colour) encompasses whole prostate in each plane – transverse, sagittal and coronal. 3D planning systems (e.g. SPOT®) allows dose verification in every plane

0,05 ng/ml. W wieloczynnikowej analizie jedynie stężenie PSA sprzed leczenia stanowiło czynnik rokowniczy wystąpienia wznowy biochemicznej. Dobre wyniki uzyskano u chorych w grupie niskiego i średniego ryzyka, znacząco gorsze w grupie wysokiego ryzyka. Pacjenci poniżej 54. roku życia, nieleczeni wcześniej hormonalnie, mieli wysokie prawdopodobieństwo uzyskania 8-letniego BDFS po zastosowaniu LDR-BT z lub bez EBRT [42].

Schiffler Cancer Center w Wirginii Zachodniej opublikowało artykuł dotyczący wyników LDR-BT u pacjentów nieleczonych wcześniej hormonalnie z grupy wysokiego ryzyka [43]. 66 mężczyzn poddano LDR-BT z zastosowaniem Pd-103 lub I-125. U większości chorych (98,5%) brachyterapia była poprzedzona EBRT bez dodatkowej terapii hormonalnej. Średni 5-letni okres przeżycia wolnego od wznowy stwierdzono u 79,9% chorych. Merrick i wsp. stwierdzili, że pierwotne stężenie PSA (iPSA) było jedynym parametrem prognostycznym wystąpienia wznowy biochemicznej. W tab. 4. i 5. przedstawiono wybrane inne wyniki LDR-BT.

Powikłania

Rozwój nowych systemów planowania i stosowanie nowoczesnej technologii pozwoliły poprawić jakość leczenia. Nie jest jednakże możliwe całkowite wyeliminowanie ryzyka powikłań po zabiegu implantacji. Najczęstszymi objawami niepożądanymi brachyterapii LDR-BT są objawy ze strony układu moczowego [50–52]. W okresie pierwszych kilku dni po zabiegu często obserwuje się hematurię. Takie objawy, jak dyzuria, częste lub nagłe oddawanie moczu i w szczególności niezdolność do całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego mogą pojawić się i trwać w różnych przypadkach nawet do kilku tygodni. Te wczesne powikłania można leczyć za pomocą α -blokerów, leków spazmolytycznych lub przeciwzapalnych i po pewnym czasie wyeliminować u większości pacjentów. Jeśli nie można opróżnić pęcherza przez dłuższy czas, pomocne bywa stosowanie czasowego cewnikowania w celu zapewnienia prawidłowego odpływu moczu [1, 2, 6, 7].

Przecawkowa resekcja prostaty (TURP) poprzedzająca LDR-BT może zwiększać ryzyko nietrzymania moczu u takich pacjentów. Częstość występowania nietrzymania moczu wynosi 10–35% w pierwszych kilku miesiącach po leczeniu, u niewielkiej liczby pacjentów nietrzymanie moczu stwierdza się dłużej niż po roku [1, 2, 6]. W innych publikacjach autorzy przedstawiają ryzyko rozwoju powikłań na poziomie niższym niż 10% [22]. Dokładny pomiar objętości gruczołu w trakcie TRUS przed procedurą może zminimalizować ryzyko tych objawów po jej przeprowadzeniu. Zwięźlenie cewki moczowej po zabiegu występuje u 3–6% pacjentów i może wymagać mechanicznego rozszerzenia cewki.

Powikłania ze strony odbytnicy zgłaszane są przez mniej więcej 30% pacjentów i obejmują bolesne oddawanie kału, nagłe parcie na stolec i biegunkę. Po pierwszym roku objawy te stają się rzadkie i utrzymują się tylko w 2% przypadków [1, 2, 7]. W zależności od publikowanych danych, krwawienie z odbytnicy obserwuje się u 1–20% pacjentów. W opublikowanych pracach przetoki prostaty-odbytnicze stwierdzono u 0,5–1% pacjentów [2, 44, 45, 53, 54]. W bada-

niach biopsyjnych u 1% pacjentów stwierdzono stan zapalny błony śluzowej odbytnicy, co zostało opisane przez Blasko i wsp. po implantacji ziaren I-125 [16, 55].

Brachyterapia LDR może spowodować powikłania w postaci zaburzeń funkcji seksualnych z równoczesnym zmniejszeniem objętości nasienia. W kilku doniesieniach naukowych odsetek impotencji jest znacząco niższy w porównaniu z zaburzeniami funkcji seksualnych po radykalnej prostatektomii [7, 10, 56]. Od 2,5 do 20% pacjentów może cierpieć z powodu tego rodzaju dolegliwości, ale można im zwykle pomóc poprzez zastosowanie Viagry, innych leków lub urządzeń. Wallner i wsp. po 3 latach obserwacji zauważyli, że potencja może być zachowana u 81% mężczyzn [57]. Kaye i wsp. donoszą o spadku potencji rok po przeprowadzeniu zabiegu u 75% pacjentów [58]. Zaburzenia funkcji seksualnych po radykalnej prostatektomii występują u ponad 90% pacjentów [1, 2, 6, 7].

W kilka publikacjach opisano przypadki przemieszczenia się pojedynczych ziaren po procedurze implantacji [40, 41]. Stone i wsp. przebadali 238 pacjentów poddanych implantacji I-125 lub Pd-103 i przeprowadzali rutynowe badanie RTG klatki piersiowej co 4 miesiące po procedurze. Na całkowitą liczbę 21 654 implantowanych ziaren tylko 10 (0,005%) zostało znalezionych w płucach 4 pacjentów, którzy przebyli chorobę zakrzepowo-zatorową [40]. Mimo że częstość tego rodzaju powikłania jest raczej mała, lekarze powinni zawsze mieć na uwadze możliwość przemieszczenia się ziaren po implantacji. Obecnie, po wprowadzeniu ziaren łączonych polimerami (*stranded seeds*), ryzyko to zmniejszyło się praktycznie do zera. Wybrane opublikowane dane odnośnie do powikłań przedstawiono w tab. 6.

Opieka nad pacjentem i badania kontrolne

Cewnik Foleya może zostać usunięty następnego dnia po zabiegu, jeśli zdolność pacjenta do oddawania moczu jest wystarczająco dobra i nie ma objawów aktywnego krwawienia. Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali dużo płynów przez pierwsze 2 dni po zabiegu w celu zapobiegania poważnym zakażeniom w drogach moczowych. Ze względu na ryzyko wydostania się ziaren podczas oddawania moczu lub stosunku płciowego, pacjenci powinni otrzymać do domu specjalne opakowania mające na celu ochronę innych ludzi przed promieniowaniem LDR. W czasie współżycia seksualnego pacjenci muszą pamiętać o potrzebie stosowania prezerwatyw przez 2 miesiące. Podstawowa zasada zabezpieczenia bliskich przed promieniowaniem obejmuje zalecenie unikania bliskich kontaktów z dziećmi lub kobietami ciężarnymi przez 2 miesiące po zabiegu. Pacjenci powinni zostać wypisani do domu z zaleceniem kontynuowania stosowania antybiotyków lub leków przeciwbólowych. W celu zapobieżenia problemom z oddawaniem moczu, związanych z pozabiegowym obrzękiem gruczołu, przez kilka dni można stosować glikokortykosteroidy i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Po zakończeniu leczenia, w trakcie badań kontrolnych po brachyterapii LDR przeprowadzane jest badanie krwi (PSA). Badanie TK stosuje się w celu kontroli umieszczenia ziaren wewnątrz prostaty i wizualizacji izodod, które je otaczają. Poimplantacyjne planowanie i dozymetria oparta na TK prze-

Tabela 6. Zebrane doniesienia dotyczące powikłań leczenia raka prostaty metodą LDR-BT
Table 6. Summarized complications of prostate cancer LDR-BT

Autor	Schematy leczenia	Zaburzenia czynności odbytu	Zaburzenia czynności układu moczowego	Zaburzenia funkcji seksualnych	Średni czas obserwacji
Shah i wsp. [55]	LDR (I-125 145 Gy lub Pd-103 120 Gy) +/- HT	ostra toksyczność: zapalenie odbytu stopień I – 5,3%, nietrzymanie stolca stopień I – 5,3%, krwotok stopień I – 8,3%, biegunka – 16,7%	BD	BD	41 miesięcy
Merrick i wsp. [56]	LDR (I-125 145 Gy lub Pd-103 120 Gy)	BD	BD	zachowanie potencji płciowej 50,5%	36 miesięcy
McElveen i wsp. [50]	LDR I-125 145 Gy	BD	nietrzymanie moczu: stopień 1. – 26%, stopień 2. – 5%	BD	47 miesięcy
Bettermann i wsp. [39]	LDR I-125 145 Gy	dolegliwości jelitowe – 1,6%, owrzodzenie odbytu – 0,4%	powikłania dysuryczne: 7,23% (łącznie z ostrym zatrzymaniem moczu – 1,6%, zwężeniami cewki moczowej – 1,2%)	BD	29,2 miesiąca
Blank i wsp. [59]	LDR I-125 160 Gy +/- EBRT 40 Gy	zapalenie odbytu, krwawienie – 3,92%, nudności, wymioty – 5,88%	nietrzymanie moczu – 0,98%, zwężenie – 1,96%, ostre zatrzymanie moczu – 4,9%	zachowanie potencji płciowej 48%	102 miesiące
Blasko i wsp. [60]	LDR (I-125 145 Gy lub Pd-103 115 Gy) + EBRT 45 Gy	stopień 2. – 6%, stopień 3. – 2%, przetoki odbytniczko-cewkowe – 0,5%	BD	BD	58 miesięcy
Salem i wsp. [51]	LDR I-125 144 Gy	BD	stopień 1. – 34%, stopień 2. – 10%, stopień 3. – 16,7%	BD	14 miesięcy
Keyes i wsp. [52]	LDR (I-125 144 Gy +/- HT +/- TURP)	BD	ostre zatrzymanie moczu: 12,7%, zamknięcie dróg moczowych – 5%	BD	39,1 miesiąca

BD – brak danych w publikacjach, TURP – przezcewkowa resekcja prostaty

procedury przeprowadzone po 4–6 tyg. od zabiegu mają znaczenie celem oceny jakości zabiegu. Badanie RTG klatki piersiowej jest obrazowym badaniem sprawdzającym, czy którekolwiek z ziaren nie przedostało się z tkanki docelowej do płuc poprzez układ krwionośny. Badanie fizykalne oraz badanie krwi powtarzane są co 3 miesiące. Możliwe jest również sprawdzenie obecności komórek raka poprzez biopsję transrektalną wykonywaną 2 lata po implantacji [6].

Wnioski

Aplikacja stałych implantów o niskiej mocy dawki w przypadku wczesnego raka gruczołu krokowego jest stosowana powszechnie na świecie. LDR-BT stanowi obecnie skuteczną alternatywę dla radykalnej prostatektomii w przypadku wcześniej wykrytych guzów, szczególnie u starszych mężczyzn. Jako pojedyncza metoda leczenia znalazła zastosowanie u pacjentów z niskiej grupy ryzyka bez jakiegokolwiek ryzyka naciekania pozatorebkowego. Skojarzenie

brachyterapii z teleradioterapią może być użyteczne u pacjentów z wyższych grup ryzyka z dodatkową terapią przeciwandrogenową. W większości przypadków brachyterapii stosują dwa rodzaje izotopów w leczeniu raka prostaty: I-125 i Pd-103. Pomimo dobrych wyników i wygody zastosowania dla pacjentów, metoda ta jest jednakże nadal ekskluzywnym rodzajem leczenia ze względu na wysoki koszt pojedynczego zabiegu. W tym miejscu należy podkreślić podobny stosunek koszt–skuteczność teleradioterapii, radykalnej prostatektomii i terapii przy zastosowaniu ziaren po uwzględnieniu kosztów hospitalizacji i pracy personelu [61]. Wydaje się, że dla pacjentów znacznie bardziej korzystne jest spędzenie tylko 1–2 dni w szpitalu celem implantacji ziaren, niż poddawanie się brzuszej lub kroczowej operacji, która wymaga kilku tygodni rekonwalescencji lub – w innym przypadku – poddawanie pacjenta przedłużonemu codziennemu leczeniu napromienianiem przez kilka tygodni. Niski odsetek powikłań po LDR-BT w porównaniu ze wszystkimi innymi metodami leczenia, w szczegól-

ności utrzymanie funkcji seksualnych, czyni ją interesującą propozycją dla chorych na raka gruczołu krokowego.

Piśmiennictwo

- Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-99.
- Garbaulet A, Potter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Brussels 2002, Chapter 20, 473-480.
- Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd Edition 2004, Chapter 45; 988-1000.
- Zelevsky MJ, Yamada Y, Cohen GJ, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 65-70.
- Guedea F, Aguilo F, Polo A, et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80: 57-61.
- Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-21.
- Kanikowski M, Skowronek J, Kubaszewska M, Chicheł A, Milecki P. Permanent implants in treatment of prostate cancer. *Rep Pract Radiother Oncol* 2008; 3: 150-67.
- Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 289-95.
- Morton JD, Peschel RE. Iodine-125 implants versus external beam radiation therapy for stages A2, B, C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1153-57.
- Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 1998; 51: 884-889; discussion 889-90.
- Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate per le Radium. *Rev Malad Nutr* 1911; 363-367.
- Denning CL. Carcinoma of the prostate seminal vesicles treated with Radium. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34: 99-118.
- Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. Transperineal I-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130: 283-86.
- Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 537-47.
- Morton JD, Peschel RE. Iodine-125 implants versus external beam therapy for stages A2, B and C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1153-57.
- Blasko JC, Radge H, Schumacher D. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostate carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocurietherapy Hyperthermia Oncology* 1987; 3: B1-B9.
- Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P, Kubaszewska M, Chicheł A. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego. *Urol Pol* 2007; 2: 5-11.
- Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Biochemical outcome for hormone-naïve patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002; 60: 98-103.
- Lee WR. The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy. *Urology* 2002; 60 (3 Suppl 1): 39-44; discussion 44.
- Stock RG, Stone NN. Preliminary toxicity and prostate-specific antigen response of a Phase I/II trial of neoadjuvant hormonal therapy, 103Pd brachytherapy, and three-dimensional conformal external beam irradiation in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Brachytherapy* 2002; 1: 2-10.
- Randy V, Heysek, MD. Modern Brachytherapy for treatment of prostate cancer. *Cancer Control Jul* 2007; 3: 131-38.
- Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 565-9.
- Porter AT, Blasko JC, Grimm PD, et al. Brachytherapy for Prostate Cancer. *Cancer J Clin* 1995; 45: 165-78.
- Freeman ML, Goldhagen P, Sierra E, Hall EJ. Studies with encapsulated Iodine-125 sources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1335-61.
- Whitmore WF. Interstitial implantation of the prostate: 10 year results. In: Hilaris B, Nori D (eds.). *Brachytherapy Update 1986*. Syllabus of the Postgraduate Course Jointly Sponsored by the Brachytherapy Service, Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and the Brachytherapy Oncology Association. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York 1986, pp. 67-77.
- King CR. LDR vs HDR brachytherapy for localized prostate cancer – the view from radiobiological models. *Brachytherapy* 2002; 1: 219-26.
- Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Minimally invasive treatment for localized adenocarcinoma of the prostate: review of 1048 patients treated with ultrasound-guided palladium-103 brachytherapy. *J Endourol* 2000; 14: 343-50.
- Wallner K, Merrick G, True L, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 307-10.
- Sherertz T, Wallner K, Merrick G, et al. The prognostic significance of Gleason pattern 5 in prostate cancer patients treated with Pd 103 plus beam radiation therapy. *Cancer J* 2004; 10: 301-6.
- Orio P, Wallner K, Merrick G, et al. Dosimetric parameters as predictive factors for biochemical control in patients with higher risk prostate cancer treated with Pd-103 and supplemental beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 342-6.
- Chen Z, Deng J, Roberts K, Nath R. Potential impact of prostate edema on the dosimetry of permanent seed implants using the new 131Cs (model CS-1) seeds. *Med Phys* 2006; 33: 968-75.
- Murphy MK, Piper RK, Greenwood LR, Mitch MG, Lamperti PJ, Seltzer SM, Bales MJ, Phillips MH. Evaluation of the new cesium-131 seed for use in low-energy x-ray brachytherapy. *Med Phys* 2004; 31: 1529-38.
- Smith RP, Beriwal S, Komanduri K, Gibbons E, Benoit R. Planning based on postneedle volume with early dosimetric assessment is beneficial for Cesium-131 permanent prostate seed implantation. *Brachytherapy* 2008; 7: 237-41.
- Peschel RE, Colberg JW, Chen Z, Nath R, Wilson LD. Iodine 125 versus palladium 103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications. *Cancer J* 2004; 10: 170-4.
- Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171: 1098-104.
- Radge H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 2001; 54: 739-47.
- Prada PJ, Hevia M, Juan G, et al. I-125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 213-26.
- Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Adamovich E. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004; 64: 754-9.
- Battermann JJ. J-125 implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience. *Radiother Oncol* 2000; 57: 269-72.
- Stone NN, Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urol* 2005; 66: 119-23.

41. Kunos CA, Resnick MI, Kinsella TJ, Ellis RJ. Migration of implanted free radioactive seeds for adenocarcinoma of the prostate using a Mick applicator. *Brachytherapy* 2004; 3: 71-7.
42. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, True L. Brachytherapy aged < or = 54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 324-8.
43. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone-naive patients with high-risk prostate cancer managed with permanent interstitial brachytherapy and supplemental external-beam radiation. *Cancer J* 2002; 8: 322-7.
44. Bladou F, Salem N, Simonian-Sauve M, et al. Permanent iodine 125 implant brachytherapy in localized prostate cancer: results of the first 4 years of experience. *Prog Urol* 2004; 14: 345-52.
45. Merrick GS, Butler WM, Wallner K, et al. Permanent prostate brachytherapy-induced morbidity in patients with grade II and III obesity. *Urology* 2002; 60: 104-8.
46. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 645-53.
47. Stock RG, Stone NN, De Wyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2386-92.
48. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 57-64.
49. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 32-43.
50. Mc Elveen TL, Waterman FM, Hayeon K, Dicker AP. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 57: 1395-404.
51. Salem N, Simonian-Sauve M, Rosello R, et al. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer: a phase 2 study. *Radiother Oncol* 2003; 66: 159-66.
52. Keyes M, Schellenberg D, Moravan V, et al. Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: the effect of learning curve? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 825-34.
53. Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostate-urethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer* 2000; 15: 2085-91.
54. Wallner K, Blasko J, Dattoli MJ. *Prostate Brachytherapy Made Complicated*. 1st ed. Seattle, Wash: Smart Medicine; 1997.
55. Shah JN, Ennis RD. Rectal toxicity profile after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: use of comprehensive toxicity scoring system and identification of rectal dosimetric toxicity predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 817-24.
56. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetich RL, Abel LJ, Lief JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 893-902.
57. Wallner K, Roy J, Zelefsky M, et al. Short-term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 405-9.
58. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of 125-iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995; 153: 1020-5.
59. Blank L, Gonzalez DG, de Reijke TM, Dobhoiwala NF, Koedooder K. Brachytherapy with transperineal 125-Iodine seeds for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 307-13.
60. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57: 273-8.
61. Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, Heikkilä R, Klepp O, Olsen DR, Kristiansen IS, Waehre H, Bjerklund Johansen TE. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Eur Urol* 2003; 44: 40-6.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. **Janusz Skowronek**
Zakład Brachyterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. +48 61 885 08 18, 0602 618 538
faks +48 61 885 08 34
e-mail: janusz.skowronek@wco.pl