



Artykuł oryginalny/Original Research Article

Wartości dawek w gruczole krokowym i narządach krytycznych w odmiennych schematach brachyterapii HDR

The values of doses in the prostate and critical organs in different patterns HDR brachytherapy

Marek Kanikowski *, Janusz Skowronek, Adam Chicheł

Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Kierownik: dr hab. n. med. Janusz Skowronek, Poznań, Polska

Otrzymano: 05.05.2013; Zaakceptowano: 14.06.2013

Abstract

Aim: Comparison of selected parameters of dose and volume treated with HDR-TD in three fractionation schemes, taking into account the biological dose.

Material and methods: In the period from June 2006 to October 2007, study by the Department of Brachytherapy Cancer Centre in Poznan involved 65 male patients diagnosed with prostate cancer. Fifty-five patients were treated with radiotherapy: HDR-BRT + teleradiotherapy (EBRT), 37 received one and 18 two fractions interstitial brachytherapy according to the scheme as follows: 50 Gy EBRT + / HDR-BRT 15 Gy (group I) and 46 Gy EBRT + / HDR-RTD 2×10 Gy (group II). Ten patients received monotherapy HDR-BRT as a method of self in three fractions and a total dose of 45 Gy (group III). We analyzed the dose and volume of the prostate, urethra and rectum. Dose value and volume were compared to assess the variability of different regimens.

Results: Dose value and volume in group II were statistically different from the other (SD_p , V_{120-p} , D_{max-p} , D_{mean-u} , D_{min-u} , SD_u). Comparison of D_{90-p} , V_{100-p} , SD_p revealed less preferred percentages for the group of lower dose fractionation. $P-V_{150}$, V_{120-p} , were lower in the second chart. The statistical significance of differences between the values reported only V_{120-p} (I – 70.5%, II – 67.6%, III – 68.7%). V_{200-p} value exceeded the acceptance of the plan (15.9%) in the schema brachytherapy 2×10 Gy ($p = 0.2795$ in KW). In D_{max-p} , the percentage was significantly higher and statistically significant change (I – 1066.5%, II – 1812.2%, III – 1078.2%, $p = 0.0011$ in KW). Parameters doses within the urethra showed clear increase in group II (D_{10-u} , D_{min-u} , D_{mean-u} , V_{100-u} , SD_u) with increasing dose in the OAR. V_{100-u} differs significantly (I – 46.1%, II – 54.2%, III – 49.3% – KW test, $p = 0.036$). Comparison of the D_{mean-u} (II – 97.7%, $p = 0.0052$), D_{min-u} (II – 42.7%, $p = 0.0027$) just dropped. Dose percentages of the wall of the rectum were slightly higher in the 46 Gy / 2×10 Gy, but the application of Kruskal–Wallis test showed no statistical significance as compared to the parameters of volume and dose to the risk of the body.

Conclusions: Dose and volume parameters differ in groups of fractional doses of 10 and 15 Gy (Kruskal–Wallis test). Demonstrated less favorable performance optimization in prostate volume, and higher doses of high-performance for the coil and rectum in group II (risk niedopromienienia at the lower dose in the high risk group). Higher doses within the coil and rectum may be irrelevant (the lower fractional dose used in group II).

© 2013 Wielkopolskie Centrum Onkologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego; schematy brachyterapii; parametry dawek; czynniki prognostyczne; organy ryzyka

Keywords: Prostate cancer; Brachytherapy regimens; Doses characteristics; Prognostic factors; The risk of organ

1. Wstęp

Z roku na rok coraz więcej mężczyzn choruje na raka gruczołu krokowego [1], a nowoczesne techniki diagnostyczne umożliwiają wykrycie choroby we wczesnym stadium. Miejscowe wyleczenie raka gruczołu krokowego zależy od wielkości

* Adres do korespondencji: Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska. Tel.: +48 61 8850918, 601860436; fax: +48 61 8850834.

Adres email: marekk0@poczta.onet.pl (M. Kanikowski).

podanej dawki całkowitej oraz od sposobu jej frakcjonowania. Zauważono, że im wyższa dawka całkowita podana na okolicę gruczołu, tym odsetek kontroli miejscowej nowotworu jest wyższy [2–4]. Eskalacja dawki okazała się przez długie lata niewykonalna, ze względu na towarzyszące leczeniu napromienianie zdrowych narządów w otoczeniu gruczołu, przy użyciu dwuwymiarowych technik radioterapii. Stosowane jeszcze w latach osiemdziesiątych aparaty kobaltowe umożliwiały podanie promieniowania jonizującego w ciągu 6–7 tygodni do dawki 64–66 Gy, w technice czterech prostokątnych pól (*box*) [5]. W czterech przedziałach dawek (60 Gy, 60–64 Gy, 65–69 Gy, powyżej 70 Gy) odsetek wznów miejscowych był mniejszy wraz ze wzrostem dawki całkowitej (odpowiednio 37, 36, 28 i 19%) [6].

Dużą nadzieję na podanie dawki wyższej bez zwiększenia ryzyka komplikacji wiązano z rozwojem radioterapii konformalnej, trójwymiarowej (3D CRT). Jako technika pozwalająca na eskalację dawki została porównana w badaniu randomizowanym z konwencjonalną radioterapią. Jego 5-letnie wyniki potwierdziły przypuszczenia, że dawka 78 Gy podana techniką 3D CRT powoduje większe prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby (79%) w porównaniu z dawką 70 Gy w technice konwencjonalnej (70%) [7]. Podobny profil toksyczności popromiennej odbyticy w obu ramionach badania podniósł znaczenie metody konformalnej w leczeniu chorych. Kolejnym etapem postępu w radioterapii gruczołu krokowego było wprowadzenie techniki napromieniania z tzw. intensywną modulacją wiązki IMRT (*intensity modulated radiation therapy*). Metoda ta, poprzez komputerowe sterowanie intensywnością dawki promieniowania dla każdej z wiązek podczas cyklu, umożliwia dalsze zmniejszanie pola napromienianego (ochrona narządów) i wzrost wielkości zastosowanych dawek na guz w obrębie gruczołu [8–11]. Przeprowadzone badania wykazały zmniejszenie objętości dawek w odbyticy oraz częstotliwości krwawień w porównaniu z napromienianiem 3D CRT (2% vs 10%) [12,13]. Kolejnym krokiem w rozwoju radioterapii jest technika radioterapii kierowanej obrazem IGRT (*image guided radiation therapy*) [14]. Wadą poprzednich sposobów napromieniania pacjentów było nieuwzględnienie faktu przemieszczenia organów wewnętrznych otaczających gruczoł, pomiędzy frakcjami leczenia. Wprowadzenie IGRT dodaje do trójwymiarowego planowania leczenia czwarty wymiar, eliminując ryzyko późnych odczynów popromiennych, niewynikających z błędów w procesie planowania lub codziennego ułożenia chorego w trakcie radioterapii. Radioterapia IGRT wykorzystuje dwu- lub trójwymiarowe obrazy RTG, tomografu komputerowego w celu weryfikacji aktualnego położenia gruczołu wraz z narządami okolicznymi przed każdą frakcją [15].

Oprócz rozwoju technologicznego i stopniowego zwiększenia dawki promieniowania jonizującego, kierunki badań nad poprawą wyników leczenia skoncentrowały się także nad sposobem jej frakcjonowania oraz skróceniem całkowitego czasu terapii. Określenie przybliżonej wartości współczynnika α/β niezbędne do obliczeń biologicznej dawki efektywnej (BED) dla raka gruczołu krokowego skłoniły badaczy do eksperymentowania z wyższymi dawkami frakcyjnym (tzw. hipofrakcjonowanie). Nowotwory szybciej proliferujące mają wartości α/β wyraźnie wyższe, wymagają częstych, ale niskich dawek frakcyjnych celem regresji guza i przezwyciężenia efektu repopulacji przy minimalnym ryzyku ciężkich powikłań popromiennych [16]. Rak gruczołu krokowego należy do guzów proliferujących wolno, ma niższą wartość współczynnika niż narządy okoliczne, stąd jest bardziej wrażliwy na zmianę dawki frakcyjnej i wymaga podawania dawek wyższych w krótszym czasie leczenia [16]. Od czasu prac opublikowanych przez Brennera i Halla w 1999 r. (określili wartość współczynnika α/β jako 1,5 Gy) nie udało się ustalić dokładnej jego wartości [17]. Nie wiadomo, ile wynosi wartość α/β dla błony śluzowej odbyticy oraz dla pęcherza moczowego (prawdopodobnie jest to poziom 3–5 Gy). Niską wartość współczynnika potwierdzili Wang i wsp. w 2003 r. (około 3,1 Gy), odbiega ona jednak od wyników uzyskanych w pracy Brennera i Halla [18]. Opublikowano wyniki trzech badań randomizowanych, porównujących hipofrakcjonowanie dawki po 2,6–2,7 Gy/dobę z konwencjonalną radioterapią po 2 Gy i wyższą dawką całkowitą podawaną w dłuższym czasie leczenia [19–21]. Metody okazały się porównywalne pod kątem efektywności leczenia przy nieznacznym wzroście ryzyka ostrego odczynu popromiennego ze strony układu moczowego przy hipofrakcjonowaniu. Autorzy nie wykluczyli jednak możliwości zysku terapeutycznego przy zastosowaniu nowych metod frakcjonowania i użyciu nowych technologii w napromienianiu pacjentów.

Brachyterapia stosowana jako uzupełnienie dawki (tzw. *boost*) jest doskonałą techniką, która łączy próbę poprawy precyzji napromieniania gruczołu krokowego wysoką dawką z ideą hipofrakcjonowania. Stosując tę metodę w obrębie miednicy mniejszej, zwłaszcza w monoterapii, trzeba pamiętać o wysokich, biologicznych dawkach efektywnych i poważnej konsekwencji błędów geograficznych podczas procesu planowania leczenia. Przy zastosowaniu tej metody napromieniania „z bliska” (grec. *brachio*) wykorzystywana jest energia rozpadu źródeł promieniotwórczych, implantowanych w bezpośrednie sąsiedztwo guza na czas określony (implanty czasowe – Ir-192) lub na stałe (permanentna brachyterapia – I-125, Pd-103, Cs-131). Charakter emisji promieniowania jonizującego i jego wolne, długotrwałe deponowanie dawki sugeruje jego zastosowanie u pacjentów z nowotworem wolno rozwijającym się, u których poważna eskalacja dawki i ryzyko ciężkich powikłań popromiennych są nieuzasadnione.

W porównaniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną, HDR-BRT zwiększa koncentrację dawki w obrębie gruczołu krokowego, umożliwia podanie wyższych dawek frakcyjnych i wyższych dawek równoważnych biologicznie ze znacznym skróceniem czasu leczenia.

Zaletą HDR-BRT pozostaje szybki spadek dawki (odwrotnie proporcjonalnie do kwadratu odległości) wraz z rosnącą odległością od izotopu promieniotwórczego, co skutkuje skuteczną ochroną narządów sąsiadujących z gruczołem krokowym (Tab. I, II).

Tabela I

Porównanie efektywnych dawek biologicznych (BED) oraz dawek ekwiwalentnych (EQD2) w różnych schematach radioterapii [23]

Table I

Comparison of the biological effective dose (BED) and the equivalent dose (EQD2) in different radiation patterns [23]

| Schemat frakcjonowania | BED α/β 1,5 | EQD2 α/β 1,5 |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------|
| EBRT/HDR-BRT 50/1 \times 15 Gy | 281 Gy | 120,7 Gy |
| EBRT/HDR-BRT 46/2 \times 10 Gy | 260 Gy | 111,7 Gy |
| HDR-BRT 3 \times 15 Gy | 495 Gy | 212,1 Gy |

EBRT – radioterapia przy użyciu wiązki zewnętrznej, HDR-BRT – brachyterapia z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki, BED – efektywna dawka biologiczna, EQD2 – dawka ekwiwalentna do 2 Gy dawki radioterapii wiązki zewnętrznej.

Ze względu na ustalenie tylko przybliżonej wartości współczynnika α/β dla PCa, dawki i frakcjonowanie brachyterapii pozostają niewiadomą. Przeprowadzone badania dowiodły, że dawka całkowita porównana do frakcjonowania konwencjonalnego 2 Gy w teleradioterapii (EQD2) powinna być nie mniejsza niż 70–72 Gy [22]. Aktualnie metody leczenia raka gruczołu krokowego umożliwiają podanie wyższych dawek całkowitych, często łączy się EBRT z HDR-BRT, tak aby wysokiej eskalacji dawki nie towarzyszyło zwiększone ryzyko późnych odczynów popromiennych. Wyniki leczenia pacjentów nie zależą jedynie od wysokości dawki promieniowania jonizującego, ale także od wyjściowych parametrów prognostycznych, takich jak stopień zaawansowania klinicznego, poziom wyjściowego PSA, stopień zróżnicowania komórkowego (skala GS). Częstotliwość powikłań, głównie w postaci odczynów popromiennych w obrębie odbytnicy, silnie koreluje z wysokością podanej dawki oraz sposobem jej deponowania w różnych metodach (3D CRT; *3-dimensional conformal radiotherapy*, IMRT; *intensity modulated radiotherapy*, BRT) [23]. Niewiadomą pozostają ponadto granice eskalowania dawki promieniowania jonizującego, szczególnie w przypadku samodzielnej HDR-BRT, stosowanej w najniższej grupie ryzyka o generalnie dobrym rokowaniu. Od wielu lat badacze opisują dobre wyniki po radioterapii raka gruczołu krokowego, pomimo zastosowania różnorodnych metod frakcjonowania. Pellizzon i wsp. opisali wyniki leczenia skojarzonego w grupie ryzyka I i III, obserwując 119 chorych przez 41 miesięcy po zakończonym leczeniu [24]. Dawka całkowita wyniosła 45 Gy z EBRT i 4 frakcje po 4 Gy w niskiej oraz 4 frakcje po 5 Gy w wysokiej grupie ryzyka (HDR-BRT). bNED wynosiła odpowiednio dla grup: 71,3% oraz 69,5%. Hiratsuka uzyskał 93% odsetek kontroli biochemicznej (BC) w grupie 71 chorych (wszystkie grupy ryzyka) w ciągu 60 miesięcy obserwacji [25]. Pacjenci byli leczeni za pomocą dwóch schematów: EBRT 45 lub 41,9 Gy oraz BRT-HDR 3 lub 4 \times 5,5 Gy, w zależności od grupy ryzyka. 5-letnie doświadczenia samodzielnej brachyterapii HDR przedstawili autorzy z ośrodków *William Beaumont Hospital (WBH)* i *California Endocurietherapy Center (CET)* w Stanach Zjednoczonych [26]. Po 5 latach obserwacji 248 chorych współczynnik kontroli biochemicznej (BC) wyniósł odpowiednio dla WBH i CET 91% i 88%. Przy prawidłowym doborze chorych do monoterapii HDR brachyterapia HDR stanowi sposób hipofrakcjonowania dawki najbardziej konformalny z dostępnych metod radioterapii. Dawkę całkowitą 38 Gy, w 4 frakcjach, stosowali także Ghadjar i wsp. u 36 pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka [27]. W obserwacji 3-letniej ustalony współczynnik bNED dla całej grupy wyniósł 100%.

Podobnie jak w innych krajach, w Polsce także nie obowiązują jednoznaczne wytyczne na temat wysokości dawek całkowitych i frakcyjnych oraz schematów ich podawania w określonych odstępach czasu. Rozbieżności pomiędzy

Tabela II

Parametry dawek i objętości dla gruczołu krokowego, cewki moczowej, odbytnicy wykorzystane w korelacjach statystycznych

Table II

Parameters of doses and the volume of the prostate, urethra, rectum used for statistical correlations

| Dawka/objętość | Parametry optymalizacyjne | | |
|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Prostata | Cewka moczowa | Odbytnica |
| Parametry dawki | $D_{\min-p}$ | $D_{\min-u}$ | $D_{\min-r}$ |
| | $BED_{\min-p}$ | $BED_{\min-u}$ | $BED_{\min-r}$ |
| | $D_{\max-p}$ | $D_{\max-u}$ | $D_{\max-r}$ |
| | $BED_{\max-p}$ | $BED_{\max-u}$ | $BED_{\max-r}$ |
| | $D_{\text{mean-p}}$ | $D_{\text{mean-u}}$ | $D_{\text{mean-r}}$ |
| | $BED_{\text{mean-p}}$ | $BED_{\text{mean-u}}$ | $BED_{\text{mean-r}}$ |
| | SD_p | SD_u | SD_r |
| | D_{90-p} | D_{10-u} | D_{10-r} |
| | BED_{90-p} | BED_{10-u} | BED_{10-r} |
| Parametry objętości | V_{100-p} | $V_{\text{crit-u}}$ | $V_{\text{crit-r}}$ |
| | V_{120-p} | V_{100-u} | V_{100-r} |
| | | V_{150-p} | |
| | | V_{200-p} | |

ośrodkami radioterapeutycznymi utrudniają w znaczący sposób porównanie skuteczności leczenia raka gruczołu krokowego. W Wielkopolskim Centrum Onkologii do grudnia 2009 wykonano blisko 1000 zabiegów brachyterapii HDR u pacjentów w terapii samodzielnej lub uzupełniającej. Wyniki przedstawione po 2 latach obserwacji są zadowalające, a profil toksyczności akceptowalny [28]. Pacjentów leczono w dwóch schematach skojarzonych z radioterapią wiązki zewnętrznej (EBRT/HDR-BRT) w dawce odpowiednio 50 Gy EBRT/1 frakcja HDR-BRT po 15 Gy oraz 46 Gy EBRT/2 frakcje HDR-BRT po 10 Gy. Monoterapia HDR została zaproponowana pacjentom z grupy niskiego ryzyka, o dobrym stanie ogólnym (3 frakcje po 15 Gy). Biochemiczny współczynnik kontroli miejscowej (BC) dla całej grupy wyniósł 94%, wznówę zanotowano w 4 przypadkach (6,4%). Stopień powikłań urologicznych i jelitowych nieznacznie odbiegał od średniej światowej. W trakcie przeprowadzania brachyterapii HDR zauważono wpływ czynników prognostycznych, jak objętość gruczołu oraz liczba zastosowanych aplikatorów, na ostateczne wysokości dawek i objętości, uzyskane w systemie komputerowym planowania leczenia. Przeprowadzone analizy statystyczne potwierdziły fakt pogorszenia parametrów planu w miarę użycia mniejszej liczby igieł, w mniejszej objętości gruczołu [29]. Konsekwencją suboptymalnych parametrów dawek w obrębie gruczołu oraz możliwego przesunięcia punktów o wysokiej dawce w obręb narządów krytycznych może być wyższy odsetek powikłań popromiennych. W światowym piśmiennictwie autorzy szeroko analizują wpływ wysokości dawek i objętości na wyniki leczenia pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia u nich poważnych powikłań po brachyterapii HDR. Nie opublikowano natomiast analiz statystycznych porównujących parametry dawek w obrębie gruczołu krokowego, cewki moczowej i odbytnicy w zależności od różnych schematów leczenia. Zostanie to wykonane w poniższej pracy

2. Materiał i metoda

Badaniem objęto 65 mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego poddanych brachyterapii HDR, w okresie od czerwca 2006 do października 2007, w Zakładzie Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. 55 pacjentów leczonych było w skojarzeniu z teleradioterapią (EBRT), przy czym 37 otrzymało jedną, a 18 dwie frakcje brachyterapii śródtkankowej według schematu odpowiednio: EBRT 50 Gy/ + HDR-BRT 15 Gy (grupa I) i EBRT 46 Gy/+ HDR-BRT 2 × 10 Gy (grupa II). U 10 chorych zastosowano monoterapię HDR-BRT jako metodę samodzielnią, stosując 3 frakcje po 15 Gy (grupa III). Średnia wieku mężczyzn w poszczególnych grupach wynosiła: grupa I – 67, grupa II – 69,5, grupa III – 69,8 roku. U większości pacjentów (n = 60, 92,3%) rozpoznano raka w stopniu T1–2. U 5 chorych miejscowo zaawansowany nowotwór gruczołu przekraczał torebkę, obejmował naciekiem pęcherzyki nasienne, bez inwazji narządów sąsiadujących (T3). Najwyższy odsetek stanowili pacjenci z niskim stopniem złośliwości histopatologicznej w skali Gleasona. Rozpoznanie w skali GS poniżej 7 punktów zaobserwowano odpowiednio w grupach: I – 45,9%, II – 55,6%, III – 90%. Najwyższą średnią wartość wstępnego PSA (iPSA) stwierdzono w grupie I – 21,96 ng/ml (zakres 6–96), najniższą w grupie II – 17,88 ng/ml (zakres 0,12–50). W grupie III średnia wartości wstępnego PSA wyniosła 19,47 ng/ml (zakres 0,95–86,6 ng/ml). Powodem włączenia do grupy samodzielnej brachyterapii dwóch pacjentów z wysokim wstępnym wynikiem PSA była wznowa po EBRT w pierwszym przypadku i brak możliwości zastosowania innego, skutecznego leczenia w drugim przypadku (endoprotezy obu stawów biodrowych). Średnia objętość gruczołu krokowego oceniana przed zabiegiem w TRUS okazała się najwyższa w grupie III (29,9 ml), a najniższa w grupie I (26,1 ml). Najmniejsza objętość gruczołu zakwalifikowana do leczenia to 5 ml, największa 68 ml. Średnia liczba użytych do brachyterapii aplikatorów igłowych najwyższa była w grupie, z największą objętością gruczołu (grupa samodzielnej brachyterapii – 15,6, zakres 12–18 igieł). 31 mężczyzn (47,7%) otrzymało neoadjuwantową hormonoterapię jako uzupełnienie leczenia radykalnego. Do grupy wysokiego ryzyka zaliczono 27 chorych (41,5%), do pośredniego 9 (13,8%), do grupy niskiego ryzyka 29 chorych (44,6%). 6 pacjentów (9,2%) przebyło zabieg resekcji przezcewkowej (TUR-P) w okresie 6 miesięcy poprzedzających BRT-HDR. W tabeli III przedstawiono szczegółową charakterystykę grup badanych.

2.1. Schematy leczenia

Dwie pierwsze grupy pacjentów były leczone skojarzoną metodą radioterapii (EBRT/HDR-BRT). Wybór chorych do tych dwóch schematów nie wynikał jednoznacznie z przynależności do grupy ryzyka wysokiego, lecz następował losowo. W grupie I chorzy otrzymywali metodą EBRT dawkę 50 Gy frakcjonowaną konwencjonalnie (25 frakcji po 2 Gy dziennie przez 5 tygodni leczenia), specyfikowaną na obszar gruczołu. Pole napromieniania poszerzano na układ chłonny miednicy mniejszej w przypadku zwiększonego ryzyka jego zajęcia (> 15%), określanego na podstawie wzorów Roacha [30]. W grupie II dwie frakcje brachyterapii poprzedzała teleradioterapia konwencjonalna, w dawce całkowitej 46 Gy (23 × 2 Gy). W przypadku kwalifikacji do napromieniania węzłów chłonnych miednicy podawano dawkę 46 Gy od wysokości promontorium do poziomu węzłów zasłonowych. Napromienianie za pomocą wiązki zewnętrznej przeprowadzano w technice trójwymiarowej, konformalnej radioterapii (3D CRT) lub modulowanej intensywności dawki (IMRT). W I i II grupie EBRT poprzedzała brachyterapię, a odstęp czasowy pomiędzy tymi metodami wynosił średnio 2 tygodnie.

Tabela III

Dane pacjentów przyporządkowanych do grup wg schematów leczenia

Table III

Patients' data assigned to groups based regimens

| Cechy/grupy | I EBRT/BRT-HDR 50 Gy/1 × 15 Gy | II EBRT/BRT-HDR 46 Gy/2 × 10 Gy | III BRT-HDR 3 × 15 Gy |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Wiek, mediana (zakres) [lata] | 67 (53–77) | 69,5 (56–77) | 69,8 (59–89) |
| TNM | | | |
| T1 | 35,1% (n = 13) | 38,9% (n = 7) | 70% (n = 7) |
| T2 | 54,1% (n = 20) | 55,6% (n = 10) | 30% (n = 3) |
| T3 | 10,8% (n = 4) | 5,6% (n = 1) | 0 |
| Skala Gleasona | | | |
| 2–6 pkt. | 45,9% (n = 17) | 55,6% (n = 10) | 90% (n = 9) |
| 7 pkt. | 24,3% (n = 9) | 33,3% (n = 6) | 0 |
| 8–10 pkt. | 29,7% (n = 10) | 11,1% (n = 2) | 10% (n = 1) |
| iPSA | | | |
| < 10 ng/ml | 29,7% (n = 11) | 27,8% (n = 5) | 80% (n = 8) |
| 10–20 ng/ml | 43,2% (n = 16) | 33,3% (n = 6) | 0 |
| >20 ng/ml | 27% (n = 10) | 38,9% (n = 7) | 20% (n = 2) |
| Grupa ryzyka | | | |
| Niska | 32,4% (n = 12) | 50% (n = 9) | 80% (n = 8) |
| Średnia | 18,9% (n = 7) | 11,1% (n = 2) | 0 |
| Wysoka | 48,7% (n = 18) | 38,9% (n = 7) | 20% (n = 2) |
| Objętość gruczołu w ml, średnia, (zakres) | 26,1 (5–60) | 29,1 (10–66) | 29,9 (13–68) |
| Aplikatory metalowe Średnia/frakcję, (zakres) | 13,9 (7–18) | 14,4 (9–18) | 15,6 (12–18) |
| Hormonoterapia | | | |
| Tak | 45,9% (n = 17) | 61,1% (n = 11) | 30% (n = 3) |
| Nie | 54,1% (n = 20) | 38,9% (n = 7) | 70% (n = 7) |

Samodzielna metoda brachyterapii HDR stosowana w grupie najniższego ryzyka składała się z trzech zabiegów w znieczuleniu ogólnym, bez udziału EBRT. W Zakładzie Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii pacjenci otrzymywali dawkę 45 Gy w trzech frakcjach (3 × 15 Gy) z przerwami 2-tygodniowymi. Metoda śródtkankowej brachyterapii stanowiła dla tej grupy pacjentów jedyną formę postępowania terapeutycznego, co zwiększało znaczenie prawidłowej aplikacji i planowania leczenia. W tabeli I przedstawiono biologiczne dawki efektywne (BED) oraz dawki ekwiwalentne (EQD2) dla powyższych trzech schematów.

2.2. Parametry dawek i objętości planu leczenia

Parametry generowane podczas procedury planowania leczenia w brachyterapii HDR określają wysokości dawek podanych w konkretnej objętości gruczołu krokowego i wybranych narządach krytycznych. Parametry dawki i objętości dotyczące gruczołu krokowego określają normy i dokładność podania pożądanej dawki. W obrębie narządów krytycznych informują o dopuszczalnym ryzyku powikłań leczenia przy akceptacji parametrów uzyskanych dla celu.

Ze względu na warunki anatomiczne jako narządy ryzyka wybrano cewkę moczową oraz przednią ścianę odbytnicy.

W obszarze gruczołu krokowego wyróżniono następujące parametry objętości i dawki (Tab II):

- D_{\min} (%), BED_{\min} (Gy) (biologic effective minimal dose; dawka biologiczna minimalna),
- D_{\max} (%), BED_{\max} (Gy) (biologic effective maximal dose; dawka biologiczna maksymalna),
- D_{mean} (%), BED_{mean} (Gy) (biologic effective mean dose; dawka biologiczna średnia),
- D_{90} (%), BED_{90} (Gy) (wartość dawki referencyjnej dostarczonej na 90% leczonej objętości),
- V_{100} , V_{120} , V_{150} , V_{200} (%) (wartość objętości otrzymującej odpowiednio 100%, 120%, 150% i 200% dawki referencyjnej),
- SD (%) (odchylenie standardowe).

Tabela IV

Dawki akceptacji planu leczenia (DVC) dla poszczególnych narządów [39]

Table IV

Doses acceptance of the treatment plan (DVC) for individual organs [39]

| Gruczoł krokowy | Cewka moczowa | Odbytnica |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|
| $D_{90-p} > 90\%$ | $D_{10-u} < 130\%$ | $D_{10-r} < 65\%$ |
| $V_{200-p} < 15\%$ | $D_{max-u} < 160\%$ | $D_{max-r} < 85\%$ |
| D_{max-p} – możliwie najniższe | | |

W obszarze narządów ryzyka (cewka moczowa i przednia ściana odbytnicy) odpowiednio:

- D_{min} (%), BED_{min} (Gy),
- D_{max} (%), BED_{max} (Gy),
- D_{mean} (%), BED_{mean} (Gy),
- D_{10} (%), BED_{10} (Gy), (wartość dawki referencyjnej dostarczonej do 10% objętości narządu krytycznego w trakcie leczenia),
- V_{100} (%), (wartość objętości otrzymującej 100% dawki referencyjnej),
- V_{crit} (%) (objętość narządu krytycznego otrzymująca dawkę wyższą od ograniczającej DVC; wyrażona w procentach objętości całkowitej celu),
- SD (%).

Niezależnie od grup ryzyka, wśród parametrów przyjęto wartości dawek ograniczających (DVC) dla narządów stanowiących kryteria akceptacji planu leczenia. Wśród parametrów dawki dla gruczołu krokowego najważniejszym był D_{90} . Wartość określająca, jaka wielkość dawki założonej została zdeponowana w 90% objętości celu, podawana w procentach powinna wynosić $\geq 90\%$. Parametr objętości V_{200} (informacja o objętości punktów dawki 200% – tzw. punktów gorących) nie mógł przekroczyć 15% powierzchni gruczołu krokowego. Dawka maksymalna obserwowana punktowo w obrębie celu to wartość możliwie najniższa w stosunku do dawki referencyjnej. Celem prewencji powikłań późnych w okolicy cewki moczowej (zweżenia popromienne) ustalono granice procentowego parametru dawki D_{10} na $<130\%$ i dawki maksymalnej $<160\%$ jako warunek akceptacji planu. Podobnie dla odbytnicy parametr D_{10} powinien być utrzymywany poniżej 65%, natomiast dawka maksymalna poniżej 85%. W tabeli IV zebrano dawki ograniczające dla gruczołu krokowego i narządów ryzyka.

Na potrzeby pracy wysokość efektywnych dawek biologicznych (BED) obliczona została ze wzoru na podstawie procentowych parametrów optymalizacyjnych planu leczenia [31]:

$$BED = nd \times [1 + d / \alpha/\beta]$$

gdzie: n – liczba frakcji, d – dawka frakcyjna, współczynnik α/β – zdolność naprawcza komórek.

Wartość BED wyznaczono, aby w pełni przedstawić skutki działania napromieniania zewnętrznego i wewnętrznego narządów poddanych radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego. Dawka efektywna jest podstawową wielkością stosowaną do oceny ryzyka powikłań przy napromienianiu narządów i tkanek, w przepisach prawnych limitująca narażenie na promieniowanie. Pomocniczo, w celu porównania dawek podawanych z teleradioterapii oraz brachyterapii HDR obliczono ponadto dawki tzw. izoefektywne (EQD2) ze wzoru [31]:

$$EQD2 = BED / [1 + 2 (\alpha/\beta)]$$

gdzie: BED – dawka efektywna biologiczne, współczynnik α/β – zdolność naprawcza komórek.

Współczynnik α/β dla obliczeń biologicznych dawek efektywnych, zdeponowanych w obrębie gruczołu krokowego, przyjęto za Brennerem jako 1,5, uznając tę wartość za najbardziej zbliżoną prawdzie, w badaniach na modelach radiobiologicznych [17].

2.3. Analiza statystyczna pracy

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 8.0. Podstawowym zadaniem niniejszej pracy jest porównanie średnich wartości dawek i objętości, generowanych w trakcie procedury planowania leczenia przez system w trzech różnych schematach napromieniania, z uwzględnieniem dawek biologicznych. Parametry objętościowe wyrażone są w procentach, natomiast parametry dawki w procentach i grejach. Parametry dawki i objętości w poszczególnych grupach o różnym frakcjonowaniu skorelowano ze sobą tak, aby możliwe było porównanie średnich parametrów uzyskanych w trakcie procesu leczenia. Wszystkie wartości liczbowe sprawdzono testem Shapiro-Wilka pod kątem cech rozkładu normalnego, opracowano statystykę opisową. Wartości procentowe dawek i objętości porównano we wszystkich trzech grupach leczenia za pomocą testu Kruskala-Wallisa (test K-W) dla zmiennych niezależnych. Porównanie wartości dawek biologicznych przedstawionych w grejach było możliwe tylko w grupach I i III (identyczna, średnia dawka frakcyjna – 15 Gy). W tym

Tabela V

Statystyka opisowa parametrów prognostycznych dla gruczołu krokowego w trzech grupach

Table V

Descriptive statistics of prognostic parameters for prostate in three groups

| Parametr/Grupy (jedn.) | Maks. | Min. | Średnia | Mediana | SD | Liczba frakcji |
|-------------------------------|-------|------|---------|---------|-------|----------------|
| Wiek (lata) | | | | | | |
| I | 77 | 53 | 67 | 67 | 6,48 | 37 |
| II | 77 | 56 | 69,5 | 71,5 | 6,23 | 36 |
| III | 89 | 59 | 69,8 | 69 | 8,22 | 30 |
| i-PSA (ng/ml) | | | | | | |
| I | 96 | 6 | 21,96 | 13,2 | 22,24 | 37 |
| II | 50 | 0,12 | 17,88 | 10,57 | 14,83 | 36 |
| III | 86,6 | 0,95 | 19,47 | 9,1 | 25,55 | 30 |
| Gleason score (liczba) | | | | | | |
| I | 10 | 10 | 6,66 | 7 | 1,37 | 37 |
| II | 9 | 9 | 5,47 | 6 | 1,94 | 36 |
| III | 8 | 8 | 5,5 | 5 | 1,51 | 30 |
| Objętość (ml) | | | | | | |
| I | 60 | 5 | 26,1 | 25 | 11,1 | 37 |
| II | 66 | 10 | 29,06 | 26 | 15,2 | 36 |
| III | 68 | 13 | 29,9 | 30 | 16,5 | 30 |
| Aplikatory (liczba) | | | | | | |
| I | 18 | 7 | 13,9 | 13 | 2,29 | 37 |
| II | 18 | 9 | 14,38 | 14 | 2,79 | 36 |
| III | 18 | 12 | 15,6 | 15,5 | 2,17 | 30 |

przypadku zastosowano test Manna-Whitneya dla porównań dwustronnych, zmiennych niezależnych. W ocenie możliwych zależności, przy użyciu powyższych testów, za korelację dodatnią uznano wartości z poziomem istotności statystycznej (p-value) < 0,05. Wartości p nieznacznie powyżej 0,05 wypunktowano jako znaczące, ale nieistotne statystycznie.

3. Wyniki

Obliczono wartości dawek i objętości w gruczole krokowym i narządach krytycznych. W analizowanym materiale najwyższą wartość parametru D_{90-p} w obrębie gruczołu krokowego zaobserwowano w grupie III (mediana 94,3%, BED = 155,3 Gy) oraz w grupie I (92,1%, 151,1 Gy). Najniższe wartości D_{90-p} notowane były w grupie II – najniższa wartość biologicznej dawki efektywnej dla pojedynczej frakcji 10 Gy (mediana 87,8%, BED = 67,3 Gy). Obliczona mediana D_{90-p} dla pojedynczej frakcji dla ogółu chorych wyniosła 91,4%, w BED 124,8 Gy. Mediany dawek maksymalnych (BED_{max-p}), podane pacjentom na obszar gruczołu, w trakcie procedury leczenia wynosiły odpowiednio dla grup od I do III: 1759,6 Gy, 1390 Gy oraz 1779 Gy. Biologiczna dawka średnia (BED_{mean-p}) dla wszystkich grup chorych była równa 209,1 Gy. Najwyższy parametr V_{200-p} , informujący o punktach wysokiej dawki (*overdose*) zaobserwowano w grupie II (średnio 15,9%), najniższy w grupie I (13,5%), uśredniając wartość dla pojedynczej frakcji leczenia.

Wartość dawki podanej na 10% objętości cewki moczowej jako narządu ryzyka (BED_{10-u}) kształtowała się średnio od 53,5 Gy w grupie II do 109,9 Gy w I, na jedną frakcję. Mediana wartości BED_{mean-u} dla ogółu wyniosła 67 Gy, najwyższa wartość biologicznych dawek maksymalnych i najniższa minimalnych wyniosła odpowiednio: 130,8 Gy (grupa III) oraz 18,5 Gy (grupa II). Dla poszczególnych grup leczenia zaobserwowana objętość cewki moczowej, która otrzymała 100% wartości dawki wyjściowej (V_{100-u}), kształtowała się odpowiednio: 46,1; 54,2 oraz 49,3%.

Wartość V_{100-u} dla drugiego narządu ryzyka – odbytnicy, obliczony dla wszystkich chorych, ustalono średnio na 46,9 Gy, ponownie uwzględniając niższą dawkę frakcyjną w przypadku schematu EBRT 46 Gy/BRT 2 × 10 Gy. Dawka biologiczna BED_{mean-r} w przypadku odbytnicy najniższa okazała się w przypadku II grupy (20,1 Gy), wyższa w grupach I i III odpowiednio: 39,6, 43 Gy. Wartość średnia parametru objętościowego V_{100-r} (%) okazała się najwyższa dla grupy I (0,43) i wyraźnie niższa była w przypadku grupy monoterapii (0,18).

Tabela VI

Statystyka opisowa parametrów dawek i objętości dla gruczołu krokowego ($\alpha/\beta=1,5$) w trzech grupach wg schematów leczenia

Table VI

Descriptive statistics of parameters for dose and volume for the prostate ($\alpha/\beta = 1.5$) in three groups according to treatment regimen

| Parametr | Grupy leczenia | Jednostki | Maks. | Min. | Średnia | Mediana | SD | Liczba frakcji |
|-----------------------|----------------|-----------|---------|---------|---------|---------|--------|----------------|
| D _{90-p} | I | % | 98,54 | 66,9 | 90,86 | 92,05 | 6,19 | 37 |
| | II | | 98,31 | 76,59 | 88,23 | 87,76 | 6,74 | 36 |
| | III | | 95,78 | 81,72 | 92,03 | 94,31 | 4,72 | 30 |
| BED _{90-p} | I | Gy | 162,59 | 110,39 | 149,92 | 151,88 | 10,21 | 37 |
| | II | | 75,4 | 58,74 | 67,7 | 67,31 | 5,12 | 36 |
| | III | | 158,03 | 134,83 | 151,92 | 155,31 | 7,73 | 30 |
| D _{max-p} | I | % | 2261,81 | 534,75 | 1192,46 | 1066,46 | 462,37 | 37 |
| | II | | 3511,83 | 622,06 | 1906,19 | 1812,24 | 749,15 | 36 |
| | III | | 2036,36 | 744,51 | 1182,16 | 1078,17 | 425,08 | 30 |
| BED _{max-p} | I | Gy | 3731,99 | 882,34 | 1967,56 | 1759,56 | 762,91 | 37 |
| | II | | 2693,57 | 477,12 | 1460,64 | 1389,99 | 574,38 | 36 |
| | III | | 3360 | 1228,64 | 1950,57 | 1778,98 | 701,38 | 30 |
| D _{min-p} | I | % | 64,94 | 42,83 | 56,24 | 55,76 | 5,76 | 37 |
| | II | | 63,41 | 43,08 | 55,44 | 55,09 | 5,49 | 36 |
| | III | | 61,89 | 50,65 | 56,97 | 58,05 | 4,19 | 30 |
| BED _{min-p} | I | Gy | 107,2 | 70,67 | 92,8 | 92 | 9,5 | 37 |
| | II | | 48,6 | 33,04 | 42,33 | 42,25 | 4,61 | 36 |
| | III | | 102,1 | 83,57 | 94 | 95,78 | 6,91 | 30 |
| D _{mean-p} | I | % | 197,77 | 139,1 | 155,13 | 152,81 | 11,04 | 37 |
| | II | | 176,48 | 149,44 | 157,95 | 155,15 | 7,7 | 36 |
| | III | | 164,99 | 143,66 | 154,90 | 155,23 | 6,99 | 30 |
| BED _{mean-p} | I | Gy | 326,32 | 229,52 | 255,97 | 252,14 | 18,22 | 37 |
| | II | | 135,36 | 114,62 | 121,21 | 119 | 5,9 | 36 |
| | III | | 272,59 | 237,03 | 255,88 | 256,13 | 11,74 | 30 |
| SD _p | I | % | 141,01 | 23,06 | 71,2 | 68,05 | 24,22 | 37 |
| | II | | 149,83 | 50,54 | 95,4 | 93,28 | 27,9 | 36 |
| | III | | 85,47 | 58,81 | 75,18 | 75,94 | 8,05 | 30 |
| V _{100-p} | I | % | 89,19 | 69,09 | 85,01 | 85,33 | 3,59 | 37 |
| | II | | 88,95 | 74,13 | 82,69 | 82,5 | 4,35 | 36 |
| | III | | 87,31 | 79 | 85,06 | 86,63 | 3 | 30 |
| V _{120-p} | I | % | 74,15 | 60,88 | 69,47 | 70,46 | 3,54 | 37 |
| | II | | 73,92 | 58,92 | 66,61 | 67,62 | 4,43 | 36 |
| | III | | 72,97 | 62,49 | 67,53 | 68,71 | 3,55 | 30 |
| V _{150-p} | I | % | 53,07 | 29,25 | 41,48 | 41,15 | 6,5 | 37 |
| | II | | 49,09 | 33,34 | 40,09 | 39,35 | 4,26 | 36 |
| | III | | 50,89 | 29,3 | 39,3 | 39,17 | 6,03 | 30 |
| V _{200-p} | I | % | 33,22 | 7,29 | 15,22 | 13,5 | 6,1 | 37 |
| | II | | 23,97 | 10,09 | 16,31 | 15,93 | 3,48 | 36 |
| | III | | 22,82 | 9,5 | 14,97 | 14,71 | 4,23 | 30 |

Efektywne dawki biologiczne (BED) dla prostaty zostały obliczone dla współczynnika α/β równego 1,5 (dawka na guz), natomiast dla organów ryzyka dla $\alpha/\beta = 3$ (dawka dla późnych odczynów popromiennych). Wartości parametrów prognostycznych w trzech schematach leczenia przedstawiono w tabeli V. Pozostałe wartości liczbowe statystyki opisowej pracy przedstawiono w tabelach VI–IX.

3.1. Porównanie zmienności średnich wartości dawek i objętości między grupami pacjentów

Parametry dotyczące gruczołu krokowego podzielono, biorąc pod uwagę fakt prawidłowego podania dawki na okolicę celu, obecność punktów wysokich dawek, jak i miejsc niedopromienionych. Parametry cewki moczowej i odbytnicy wyodrębniono do analizy wysokości dawek podanych na te narządy krytyczne. W porównaniu dawek w schematach leczenia uwzględniono fakt różnych wysokości dawek frakcyjnych (15 Gy w I i III grupie oraz 10 Gy w II). Z tego względu wartości procentowe dawek przeanalizowano testem dla porównań wielokrotnych zmiennych niezależnych Kruskala-Wallis (K-W) we wszystkich trzech schematach brachyterapii HDR. Dawki biologiczne zostały porównane testem Manna-Whitneya tylko w grupach z dawką 15 Gy/frakcję (I i III grupa), ponownie dla zmiennych niezależnych. Różnica w wysokości dawki frakcyjnej może wpływać na parametry dawek i objętości otrzymanych w każdym ze schematów leczenia. Porównanie

Tabela VII

Statystyka opisowa parametrów dawek i objętości dla cewki moczowej ($\alpha/\beta=3$) w trzech grupach wg schematów leczenia

Table VII

Descriptive statistics of parameters for dose and volume for the urethra ($\alpha/\beta = 1.5$) in three groups according to treatment regimen

| Parametr | Grupy leczenia | Jednostki | Maks. | Min. | Średnia | Mediana | SD | Liczba frakcji |
|-----------------------|----------------|-----------|--------|--------|---------|---------|-------|----------------|
| D _{10-u} | I | % | 152,91 | 78,78 | 122,32 | 122,09 | 11,74 | 37 |
| | II | | 131,86 | 112,88 | 124,09 | 123,48 | 5,36 | 36 |
| | III | | 126,61 | 109,92 | 120,37 | 121,28 | 5,01 | 30 |
| BED _{10-u} | I | Gy | 137,62 | 70,9 | 110,09 | 109,88 | 10,56 | 37 |
| | II | | 57,09 | 48,88 | 53,73 | 53,47 | 2,32 | 36 |
| | III | | 113,94 | 98,92 | 108,33 | 109,15 | 4,51 | 30 |
| D _{max-u} | I | % | 220,89 | 97,08 | 143,18 | 137,94 | 21,14 | 37 |
| | II | | 178,39 | 120,69 | 144,7 | 144,38 | 14,21 | 36 |
| | III | | 149,13 | 127,37 | 140,79 | 145,18 | 8,18 | 30 |
| BED _{max-u} | I | Gy | 198,8 | 87,37 | 128,86 | 124,15 | 19,03 | 37 |
| | II | | 77,24 | 52,26 | 62,47 | 62,3 | 6,37 | 36 |
| | III | | 134,22 | 114,64 | 126,74 | 130,78 | 7,38 | 30 |
| D _{min-u} | I | % | 47,43 | 18,1 | 33,28 | 32,41 | 8,09 | 37 |
| | II | | 56,31 | 23,97 | 42,2 | 42,72 | 8,57 | 36 |
| | III | | 44,61 | 19,28 | 36,64 | 40 | 7,19 | 30 |
| BED _{min-u} | I | Gy | 42,69 | 16,29 | 29,95 | 29,17 | 7,28 | 37 |
| | II | | 24,38 | 10,38 | 18,27 | 18,5 | 3,71 | 36 |
| | III | | 40,15 | 17,19 | 32,96 | 36 | 6,51 | 30 |
| D _{mean-u} | I | % | 108,11 | 69,39 | 90,23 | 89,34 | 8,88 | 37 |
| | II | | 107,4 | 79,02 | 97,34 | 97,69 | 6,73 | 36 |
| | III | | 101,11 | 66,63 | 86,79 | 86,96 | 10,77 | 30 |
| BED _{mean-u} | I | Gy | 97,3 | 62,45 | 81,21 | 80,41 | 7,99 | 37 |
| | II | | 46,51 | 34,22 | 42,15 | 42,3 | 2,91 | 36 |
| | III | | 91 | 59,97 | 78,12 | 78,27 | 9,69 | 30 |
| SD _{-u} | I | % | 44,95 | 20,63 | 28,36 | 27,27 | 5,47 | 37 |
| | II | | 28,94 | 18,66 | 24,02 | 24,26 | 2,99 | 36 |
| | III | | 31,74 | 20,84 | 27,1 | 26,8 | 3,69 | 30 |
| V _{100-u} | I | % | 71,36 | 20,37 | 46 | 46,12 | 12,42 | 37 |
| | II | | 67,67 | 25,63 | 53,76 | 54,20 | 9,51 | 36 |
| | III | | 62,92 | 17,35 | 46,57 | 49,33 | 12,94 | 30 |
| V _{crit-r} | I | % | 52,91 | 0 | 17,08 | 12,78 | 13,98 | 37 |
| | II | | 31,9 | 0,04 | 19,43 | 20,19 | 9,04 | 36 |
| | III | | 27,2 | 0,14 | 13,47 | 13,11 | 8,77 | 30 |

parametrów D_{90-p}, V_{100-p}, SD_{-p} ujawniło mniej korzystne wartości procentowe dla grupy o niższej dawce frakcyjnej pod kątem prawidłowej dawki podanej na zmianę nowotworową. Średnia D_{90-p} w poszczególnych schematach wynosiła 92,1%, 87,8%, 94,3%, a ich zmiana nie okazała się istotna statystycznie w teście K-W ($p = 0,2733$). Podobnie najniższą wartość zaobserwowano w przypadku V_{100-p} (grupa II – 82,5%), w trzeciej grupie nie stwierdzono różnicy ($p = 0,1254$). Odchylenie standardowe dawek SD_{-p} w obrębie guza było najwyższe w grupie dawki 10 Gy (Ryc. 1) i stanowiło najmniej korzystną wartość z analizowanych (I – 68,5%, II – 93,3%, III – 75,9%). W przypadku tego parametru wykazano istotność w teście Kruskala-Wallis ($p = 0,0011$), potwierdzoną w teście wielokrotnych porównań Dunna dla I i II schematu (Tab. X).

Analiza tzw. punktów gorących w trzech schematach leczenia nie daje jednoznacznych wniosków. Biorąc pod uwagę parametry procentowe V_{150-p}, V_{120-p}, najniższe w przypadku II schematu, można wnioskować o korzystniejszych warunkach leczenia. Istotność statystyczną różnic wykazano jedynie między wartościami V_{120-p} (I – 70,5%, II – 67,6%, III – 68,7%) z $p = 0,0264$ w teście K-W (Ryc. 2). Zastosowany dodatkowo test Dunna wykazał istotność zmian parametrów pomiędzy I i II schematem leczenia (Tab. XI).

Z drugiej strony, ważniejsze parametry punktów dawek wysokich, takie jak D_{max-p}, V_{200-p}, a ponadto D_{mean-p}, okazały się procentowo najwyższe w grupie II. Pozwalają one uznać parametry punktów gorących jako najmniej korzystne, przy porównaniu wszystkich schematów. Wartość V_{200-p} przekroczyła limit akceptacji planu (15,9%) w schemacie brachyterapii 2 × 10 Gy ($p = 0,2795$ w K-W), parametr D_{max-p}, procentowo był wyraźnie wyższy i, co najważniejsze, jego zmiana była istotna statystycznie (I – 1066,5%, II – 1812,2%, III – 1078,2%, $p = 0,0011$ w K-W). Ponownie zastosowany test Dunna pokazał różnicę pomiędzy I i II oraz II i III schematem brachyterapii (Tab. XII). Graficzne porównanie parametrów D_{max-p} w trzech schematach przedstawiono na rycinie 3.

Parametry dawek w obrębie cewki moczowej wykazują wyraźny wzrost w grupie II, przy porównaniu schematów leczenia. Najwyższa wartość procentowa D_{10-u} (123,5%) jeszcze nie różni się w sposób statystycznie istotny ($p = 0,2698$), ale objętość

Tabela VIII

Statystyka opisowa parametrów dawek i objętości dla odbytnicy ($\alpha/\beta=3$) w trzech grupach wg schematów leczenia

Table VIII

Descriptive statistics of parameters for dose and volume for the rectum ($\alpha/\beta = 1.5$) in three groups according to treatment regimen

| Parametr | Grupy leczenia | Jednostki | Maks. | Min. | Średnia | Mediana | SD | Liczba frakcji |
|-----------------------|----------------|-----------|--------|-------|---------|---------|-------|----------------|
| D _{10-r} | I | % | 98,16 | 42,41 | 62,19 | 59,69 | 13,86 | 37 |
| | II | | 79,69 | 50,56 | 63,08 | 63,56 | 8,87 | 36 |
| | III | | 74,52 | 53,09 | 65,21 | 66,12 | 6,82 | 30 |
| BED _{10-r} | I | Gy | 88,34 | 38,17 | 55,96 | 53,72 | 12,48 | 37 |
| | II | | 34,51 | 21,89 | 27,31 | 27,53 | 3,84 | 36 |
| | III | | 67,07 | 47,78 | 58,69 | 59,51 | 6,14 | 30 |
| D _{max-r} | I | % | 206,57 | 57,58 | 90,76 | 84,8 | 31,77 | 37 |
| | II | | 132,72 | 68,39 | 90,85 | 90,95 | 19,28 | 36 |
| | III | | 104,03 | 72,38 | 84,68 | 80,3 | 12,53 | 30 |
| BED _{max-r} | I | Gy | 185,91 | 51,82 | 81,69 | 76,32 | 28,6 | 37 |
| | II | | 57,46 | 29,61 | 39,34 | 39,38 | 8,35 | 36 |
| | III | | 93,63 | 65,14 | 76,21 | 72,27 | 11,28 | 30 |
| D _{min-r} | I | % | 46,84 | 13,55 | 23,12 | 19,89 | 7,87 | 37 |
| | II | | 38,57 | 16,54 | 23,39 | 21,76 | 5,49 | 36 |
| | III | | 29,68 | 19,71 | 25,13 | 25,59 | 3,96 | 30 |
| BED _{min-r} | I | Gy | 42,16 | 12,2 | 20,81 | 17,9 | 7,08 | 37 |
| | II | | 16,71 | 7,17 | 10,13 | 9,43 | 2,38 | 36 |
| | III | | 26,71 | 18,09 | 22,72 | 23,03 | 3,42 | 30 |
| D _{mean-r} | I | % | 75,11 | 29,07 | 46,06 | 44,02 | 11,86 | 37 |
| | II | | 64,4 | 35,56 | 46,27 | 46,44 | 7,21 | 36 |
| | III | | 56,58 | 44,14 | 49,35 | 47,94 | 4,55 | 30 |
| BED _{mean-r} | I | Gy | 67,6 | 26,16 | 41,46 | 39,62 | 10,68 | 37 |
| | II | | 27,9 | 15,4 | 20,04 | 20,11 | 3,12 | 36 |
| | III | | 50,9 | 39,73 | 44,38 | 42,97 | 4,1 | 30 |
| SD _r | I | % | 18,69 | 7,77 | 11,59 | 11,26 | 2,692 | 37 |
| | II | | 15,16 | 8,84 | 11,67 | 10,83 | 2,03 | 36 |
| | III | | 14,69 | 8,99 | 12,4 | 12,83 | 2,21 | 30 |
| V _{100-r} | I | % | 8,73 | 0 | 0,43 | 0,38 | 1,68 | 37 |
| | II | | 2,37 | 0 | 0,23 | 0,22 | 0,56 | 36 |
| | III | | 0,89 | 0 | 0,18 | 0,2 | 0,3 | 30 |
| V _{crit-r} | I | % | 25,1 | 0 | 1,98 | 1,5 | 5,41 | 37 |
| | II | | 4,92 | 0 | 0,93 | 0,12 | 1,54 | 36 |
| | III | | 4,27 | 0 | 1,26 | 0,24 | 1,68 | 30 |

dawki 100% (V_{100-u}) różni się istotnie (I – 46,1%, II – 54,2%, III – 49,3% – test K-W, p = 0,036). W teście Dunna ta różnica została potwierdzona pomiędzy parametrami w grupie I i II. Podobna sytuacja wystąpiła w przypadku porównań parametrów D_{mean-u} (II – 97,7%, p = 0,0052), D_{min-u} (II – 42,7%, p = 0,0027). Porównanie D_{min-u} testem Dunna w cewce nie wykazało różnic między frakcjami II i III oraz I i III, natomiast dla wartości D_{mean-u} różnice stwierdzono jedynie między I i III. Porównanie średnich parametrów D_{mean-u} i D_{min-u} w trzech schematach przedstawiono na rycinach 4–6, wyniki porównań testu Dunna w tabelach XIII–XV.

Dodatkowo parametr odchylenia standardowego wyników dawek (SD_u) okazał się najniższy w schemacie II, co wskazuje na fakt, że wyższe dawki w tej grupie mogą być bardziej jednorodnie w cewce moczowej. Porównanie statystyczne SD_u było istotne w teście Kruskala-Wallisa (p = 0,0078), test Dunna zróżnicował wartości parametrów między I i II schematem (Ryc. 7, Tab. XVI). Pozostałe parametry z grupy 2 × 10 Gy, takie jak V_{crit-u} (20,2%), D_{max-u} (144,4%), w porównaniu z pozostałymi schematami nie osiągnęły w teście K-W istotności (odpowiednio: p = 0,3646, p = 0,7246).

Dawki procentowe podane na ścianę odbytnicy okazały w każdym ze schematów leczenia podobne. Zastosowany test Kruskala-Wallisa nie wykazał istotności statystycznej w porównaniu parametrów objętości i dawki dla tego organu ryzyka. Analizując zmienność wartości procentowych, zauważono, że wysokość dawki w obrębie odbytnicy była nieznacznie większa w obu grupach z wyższą dawką frakcyjną (I i III). Parametr D_{10-r} był najwyższy w schemacie monoterapii HDR (III) – 66,1% (porównanie nie istotne p = 0,5005). Najwyższa dla grupy III okazała się także wartość D_{mean-r} (47,9%, p = 0,2239).

Dla powyższego schematu leczenia BRT-HDR zaobserwowano najwyższe V_{crit-r} (0,2%, p = 0,2441) oraz dawkę minimalną D_{min-r} (25,6%, p = 0,2427). Brak wykazanych różnic w teście statystycznym K-W nie pozwala na wyodrębnienie schematu, w którym wartości parametrów planu leczenia są wyraźnie korzystniejsze od innych, pod kątem ochrony przedniej ściany odbytnicy.

Tabela IX

Porównanie parametrów dawek i objętości w zależności od schematu brachyterapii HDR dla gruczołu krokowego ($\alpha/\beta=1,5$), cewki moczowej ($\alpha/\beta=3$)

Table IX

Comparison of the volume of the doses and according to the schema for HDR brachytherapy of the prostate ($\alpha/\beta = 1.5$), urethra $\alpha/\beta = 3$)

| Parametr/ Jedn. | I schemat | II schemat | III schemat | Test zastosowany | P |
|--|-----------|------------|-------------|------------------|---------------|
| Parametry DVH gruczoł krokowy ($\alpha/\beta=1,5$) | | | | | |
| D_{90-p} % | 92,05 | 87,76 | 94,31 | Kruskal-Wallis | 0,2733 |
| BED_{90-p} Gy | 157,88 | (67,31) | 155,31 | Mann-Whitney | I/III 0,6399 |
| V_{200-p} % | 13,5 | 15,93 | 14,71 | Kruskal-Wallis | 0,2795 |
| V_{150-p} % | 41,15 | 39,35 | 39,17 | Kruskal-Wallis | 0,4434 |
| V_{120-p} % | 70,46 | 67,62 | 68,71 | Kruskal-Wallis | 0,0264 |
| V_{100-p} % | 85,33 | 82,5 | 86,63 | Kruskal-Wallis | 0,1254 |
| D_{min-p} % | 55,76 | 55,09 | 58,05 | Kruskal-Wallis | 0,8409 |
| BED_{min-p} Gy | 92 | (42,25) | 95,78 | Mann-Whitney | I/III 0,8353 |
| D_{max-p} % | 1066,46 | 1812,24 | 1078,17 | Kruskal-Wallis | 0,0011 |
| BED_{max-p} Gy | 1759,56 | (1389,99) | 1778,98 | Mann-Whitney | I/III 0,9378 |
| D_{mean-p} % | 152,81 | 155,15 | 155,23 | Kruskal-Wallis | 0,2533 |
| BED_{mean-p} Gy | 252,14 | (119) | 256,13 | Mann-Whitney | I/III 0,6966 |
| SD_{-p} % | 68,05 | 93,28 | 75,94 | Kruskal-Wallis | 0,0011 |
| Parametry DVH cewka moczowa ($\alpha/\beta=3$) | | | | | |
| D_{10-u} % | 122,09 | 123,48 | 121,28 | Kruskal-Wallis | 0,2698 |
| BED_{10-u} Gy | 109,88 | (53,47) | 109,15 | Mann-Whitney | I/III 0,4509 |
| V_{100-u} % | 46,12 | 54,20 | 49,33 | Kruskal-Wallis | 0,0360 |
| V_{crit-u} % | 12,78 | 20,19 | 13,11 | Kruskal-Wallis | 0,3645 |
| D_{min-u} % | 32,41 | 42,72 | 40 | Kruskal-Wallis | 0,0027 |
| BED_{min-u} Gy | 29,17 | (18,5) | 36 | Mann-Whitney | I/III 0,2749 |
| D_{max-u} % | 137,94 | 144,38 | 145,18 | Kruskal-Wallis | 0,7246 |
| BED_{max-u} Gy | 124,15 | (62,3) | 130,78 | Mann-Whitney | I/III 0,9397 |
| D_{mean-u} % | 89,34 | 97,69 | 86,96 | Kruskal-Wallis | 0,0052 |
| BED_{mean-u} Gy | 80,41 | (42,3) | 78,27 | Mann-Whitney | I/III 0,3768 |
| SD_{-u} % | 27,27 | 24,26 | 26,8 | Kruskal-Wallis | 0,0078 |
| D_{10-r} % | 59,69 | 63,56 | 66,12 | Kruskal-Wallis | 0,5005 |
| BED_{10-r} Gy | 53,72 | (27,53) | 59,51 | Mann-Whitney | I/III 0,2121 |
| V_{100-r} % | 0 | 0 | 0 | Kruskal-Wallis | 0,1359 |
| V_{crit-r} % | 0 | 0,12 | 0,24 | Kruskal-Wallis | 0,2441 |
| D_{min-r} % | 19,89 | 21,76 | 25,59 | Kruskal-Wallis | 0,2427 |
| BED_{min-r} Gy | 17,9 | (9,43) | 23,03 | Mann-Whitney | I/III 0,1316 |
| D_{max-r} % | 84,8 | 90,95 | 80,3 | Kruskal-Wallis | 0,7118 |
| BED_{max-r} Gy | 76,32 | (39,38) | 72,27 | Mann-Whitney | I/III 0,1200 |
| D_{mean-r} % | 44,02 | 46,44 | 47,94 | Kruskal-Wallis | 0,2239 |
| BED_{mean-r} Gy | 39,62 | (20,11) | 42,97 | Mann-Whitney | I/III 0,1070 |
| SD_{-r} % | 11,26 | 10,83 | 12,83 | Kruskal-Wallis | 0,4337 |

Dawki biologiczne w tym rozdziale porównano testem Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych, pomiędzy grupami o podobnej wartości dawki frakcyjnej (I i III). Analizując [tabela IX–XI](#), zauważono w tych grupach podobne wysokości dawek podanych na objętość gruczołu krokowego, cewki moczowej czy odbytnicy. Zastosowany test porównawczy nie wykazał różnic istotnych statystycznie w przypadku żadnego parametru dawki schematów I i III. Najwyższe dawki maksymalne stwierdzono w grupie III (BED_{max-p}– 1779 Gy), dla porównania BED_{90-p} w grupie I wyniosło 1759,6 Gy. Parametr BED_{mean-p} był najwyższy w schemacie monoterapii – 256,1 Gy. Podobną zmienność parametrów wykazano w przypadku cewki moczowej,

Tabela X

Porównanie zmienności parametru SD_p w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table X

Comparison of variation SD_p parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

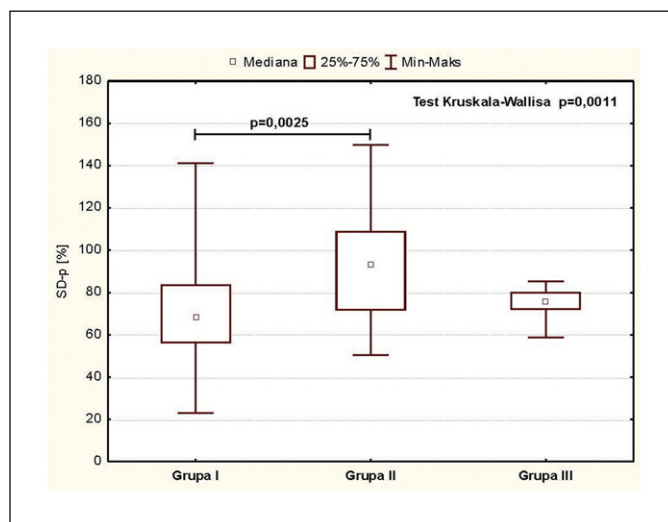
| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 26,95 II – 45,11 | -18,16 | <0,05 |
| II v III | II – 45,11 III – 33,6 | 11,51 | >0,05 |
| I v III | I – 26,95 III – 33,6 | -6,65 | >0,05 |

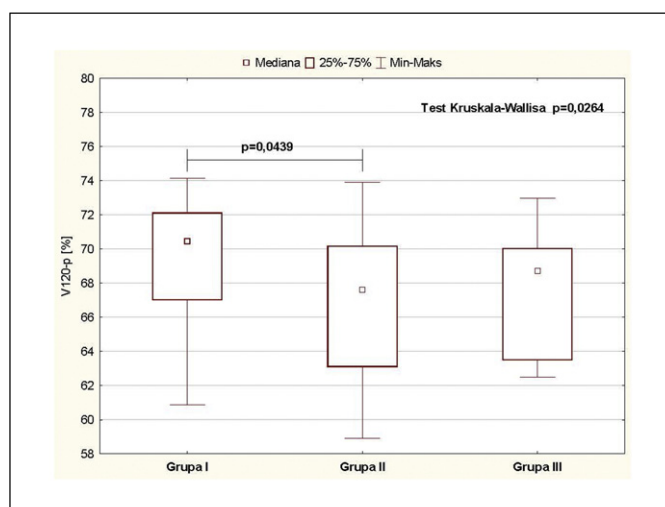
gdzie BED_{max-u} najwyższą wartość osiągnął również w grupie III (130,8 Gy), a BED_{min-u} – 36 Gy. Dla tego organu krytycznego dawka średnia BED_{mean-u} była niższa dla schematu monoterapii HDR (78,3 Gy). Parametry dawek biologicznych w odbytnicy okazały się zróżnicowane: BED_{max-r} wyższy był w I schemacie (76,3 Gy) natomiast BED_{10-r} (59,5 Gy) oraz BED_{min-r} (23 Gy) w schemacie III.

Pomimo obserwacji powyższych prawidłowości nie wykazano zmienności dawek biologicznych pomiędzy schematami brachyterapii HDR o dawce frakcyjnej 15 Gy. Analizy statystyczne wartości objętości oraz dawek wyrażonych w procentach i grejach, w testach Kruskala-Wallisza oraz Manna-Whitneya, przedstawiono w tabeli IX.

4. Omówienie

Wcześnie zaawansowany rak gruczołu krokowego jest nowotworem o stosunkowo dużej wyleczalności, niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia – operacyjnego lub zachowawczego. Brachyterapia HDR w leczeniu skojarzonym raka gruczołu krokowego wykorzystywana jest przede wszystkim jako miejscowe podwyższenie dawki, po kursie teleradioterapii (*boost*). W ostatnich latach uznanie zyskuje także samodzielna brachyterapia HDR w leczeniu pacjentów z grupy niskiego ryzyka (monoterapia HDR). Niezależnie od sposobu zastosowania brachyterapii, HDR-BRT w leczeniu raka gruczołu krokowego doskonale wpisuje się w model radiobiologiczny hipofrakcjonowania dawki, korzystny dla nowotworów o niskim współczynniku α/β . Przy zastosowaniu tak wysokich dawek frakcyjnych jak 15 Gy w monoterapii szczególnie ważna jest kontrola wartości dawek, jakie otrzymują gruczoł krokowy (cel napromieniania) oraz narządy okoliczne. Wysokie, ponadnormatywne dawki w obrębie gruczołu, cewki moczowej, odbytnicy mogą skutkować późnymi, nieodwracalnymi odczynami popromiennymi, co niweluje poważnie zysk terapeutyczny. Z drugiej strony obniżenie dawki w płacie obwodowym gruczołu krokowego może skutkować nieodopromienieniem i niewyleczeniem pacjenta z nowotworu złośliwego, potencjalnie dającego przerzuty odległe.

Ryc. 1. Porównanie wartości parametru dla SD_p w trzech schematach brachyterapii HDRFig. 1. Comparison of parameter values for SD_p in the three schemes HDR brachytherapy



Ryc. 2. Porównanie wartości parametru dla V_{120-p} w trzech schematach brachyterapii HDR
 Fig. 2. Comparison of parameter values for V_{120-p} in the three schemes HDR brachytherapy

Tabela XI

Porównanie zmienności parametru V_{120-p} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table XI

Comparison of variation V_{120-p} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 38,49 II – 25,22 | 13,27 | <0,05 |
| II v III | II – 25,22 III – 26,7 | -1,48 | >0,05 |
| I v III | I – 38,49 III – 26,7 | 11,79 | >0,05 |

Niniejsza praca jest próbą analizy rozkładu dawek biologicznych w leczeniu skojarzonym oraz monoterapii. W światowej literaturze można znaleźć prace porównujące parametry dawki i objętości planu leczenia dla brachyterapii HDR oraz LDR [32]. Wiele uwagi poświęca się na temat wpływu objętości gruczołu oraz liczby użytych igieł w brachyterapii HDR na odległe wyniki leczenia oraz możliwe, towarzyszące powikłania [33,34]. Brak jest natomiast danych porównujących parametry planu leczenia w brachyterapii HDR czy też związku wybranych czynników prognostycznych w raku gruczołu krokowego z rozkładami dawek uzyskanych w obszarze leczonym i zdrowych narządach.

Problem korelacji pomiędzy parametrami planu leczenia a stopniem odczynów popromiennych układu pokarmowego i moczowego podniosło w swoich publikacjach szereg autorów. Kalakota i wsp. zauważyli, że skojarzona radioterapia i brachyterapia raka gruczołu krokowego obciążona jest wyższym ryzykiem wystąpienia odczynu popromiennego odbyticy [35]. W okresie obserwacji 41 miesięcy powikłania popromienne drugiego stopnia pojawiły się u około 10% mężczyzn. Przeprowadzona analiza korelacji pomiędzy parametrami DVH a ryzykiem późnego odczynu popromiennego drugiego stopnia wykazała istotność statystyczną w przypadku V_{100-r} . U 33% pacjentów rozwinęły się objawy toksyczności późnej,

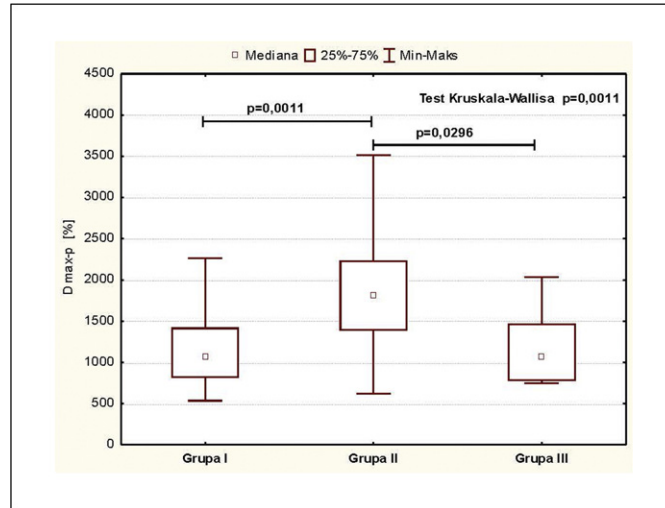
Tabela XII

Porównanie zmienności parametru D_{max-p} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

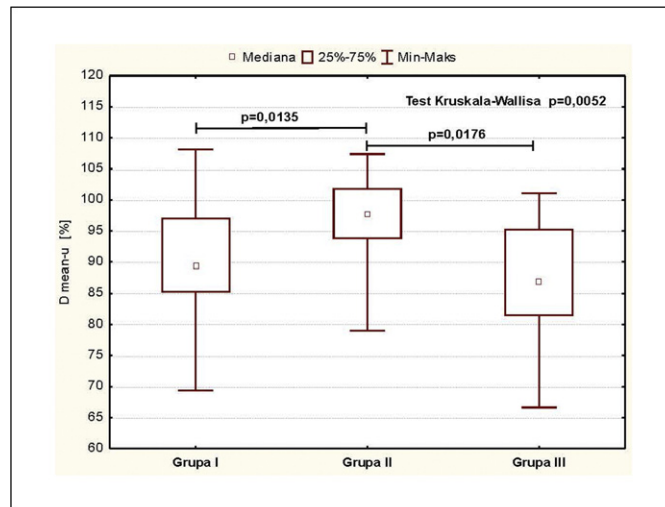
Table XII

Comparison of variation D_{max-p} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

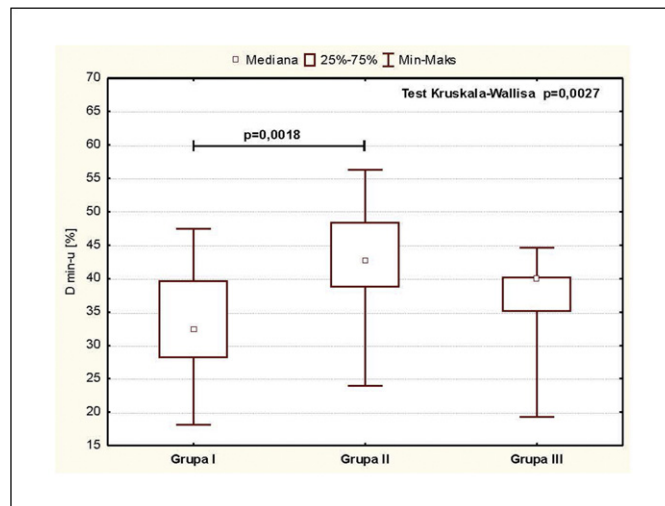
| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 27,65 II – 46,95 | -19,3 | <0,05 |
| II v III | II – 46,95 III – 27,7 | 19,25 | <0,05 |
| I v III | I – 27,65 III – 27,7 | -0,05 | >0,05 |



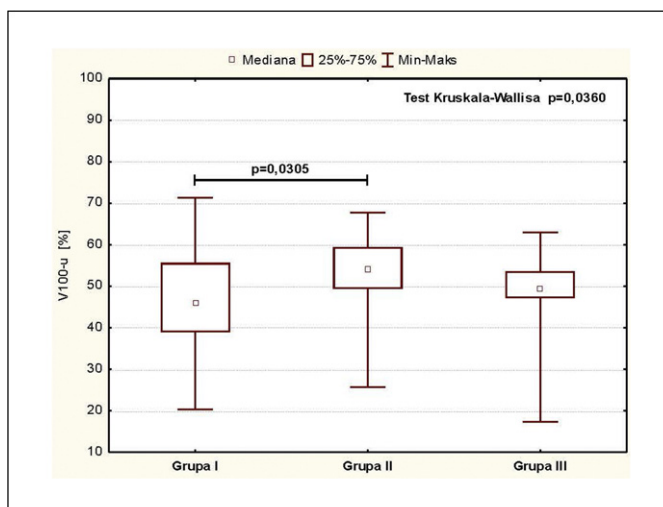
Ryc. 3. Porównanie wartości parametru dla D_{max-p} w trzech schematach brachyterapii HDR
Fig. 3. Comparison of parameter values for D_{max-p} in the three schemes HDR brachytherapy



Ryc. 4. Porównanie wartości parametru dla D_{mean-u} w trzech schematach brachyterapii HDR
Fig. 4. Comparison of parameter values for D_{mean-u} in the three schemes HDR brachytherapy



Ryc. 5. Porównanie wartości parametru dla D_{min-u} w trzech schematach brachyterapii HDR
Fig. 5. Comparison of parameter values for D_{min-u} in the three schemes HDR brachytherapy



Ryc. 6. Porównanie wartości parametru dla V_{100-u} w trzech schematach brachyterapii HDR
 Fig. 6. Comparison of parameter values for V_{100-u} in the three schemes HDR brachytherapy

Tabela XIII

Porównanie zmienności parametru D_{mean-u} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table XIII

Comparison of variation D_{mean-u} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 29,51 II – 44,95 | -15,44 | <0,05 |
| II v III | II – 44,95 III – 24,4 | 20,55 | <0,05 |
| I v III | I – 29,51 III – 24,4 | 5,11 | >0,05 |

w przypadku gdy objętość dawki 100% wynosiła $> 0,05 \text{ cm}^3$ w 4-letniej obserwacji. Objętość $< 0,05 \text{ cm}^3$ dla parametru V_{100-r} takich korelacji w obrębie odbytnicy nie wykazała [35]. Poza wymienionym parametrem potencjalne znaczenie mają także dawki punktów gorących na powierzchni $0,1 \text{ cm}^3$. W pracy Kalakoty i wsp. podkreślono jednak znaczenie tych korelacji jedynie w przypadku leczenia skojarzonego z EBRT. Autor wysunął ponadto hipotezę, że ryzyko śmiertelności po leczeniu brachyterapią może być zminimalizowane poprzez restrykcyjne zachowanie zasad akceptacji planu na podstawie DVH. W innej publikacji Ghadjar i wsp. ustalili, że V_{120-u} jest czynnikiem predykcyjnym dla późnych odczynów popromiennych w obrębie cewki moczowej w leczeniu skojarzonym BRT-HDR z IMRT [36]. Powikłania późne trzeciego i czwartego stopnia, zaobserwowane po brachyterapii u chorych, wyniosły odpowiednio w 10,9% i 1,6%. Pinkawa i wsp. określili wpływ podanych dawek w obrębie narządów krytycznych na śmiertelność pacjentów w leczeniu raka gruczołu krokowego [37]. W tej grupie 50,4 Gy podawano z teleradioterapii na okolice gruczołu, a następnie brachyterapię HDR w dwóch frakcjach – $2 \times 9 \text{ Gy}$. W wyniku korelacji statystycznej ustalono ryzyko śmiertelności z powodu powikłań dla dawki podanej na 1% powierzchni cewki moczowej i odbytnicy (D1). Aby zmniejszyć częstotliwość powikłań zagrażających życiu, D1 dla cewki powinien być

Tabela XIV

Porównanie zmienności parametru D_{min-u} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table XIV

Comparison of variation D_{min-u} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 26,65 II – 45,28 | -18,63 | <0,05 |
| II v III | II – 45,28 III – 34,4 | 10,88 | >0,05 |
| I v III | I – 26,65 III – 34,4 | -7,75 | >0,05 |

Tabela XV

Porównanie zmienności parametru V_{100-u} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table XV

Comparison of variation V_{100-u} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 28,65 II – 42,61 | -13,69 | <0,05 |
| II v III | II – 42,61 III – 31,8 | 10,81 | >0,05 |
| I v III | I – 28,65 III – 31,8 | -3,15 | >0,05 |

niższy od 15 Gy, a dla odbytnicy wynosić poniżej 6 Gy [37]. Wykazano ponadto zwiększoną tolerancję leczenia w przypadkach dłuższego czasu trwania EBRT, większej objętości gruczołu krokowego i liczby aplikatorów igłowych użytych w brachyterapii.

W rozprawie porównano parametry dawek i objętości w trzech schematach brachyterapii HDR w celu oceny jakości planowania leczenia i w zależności od wyników, propozycji zmian na przyszłość w poszczególnych schematach. Porównując wartości procentowe parametrów D_{90-p} oraz V_{100-p} , zauważono ich niższe wartości dla gruczołu krokowego w schemacie EBRT 46 Gy/ BRT 2×10 . Jednocześnie stosunkowo wysoka wartość parametru SD-p sugerowała w obrębie gruczołu krokowego dawkę mniej jednorodną, z obecnością większej objętości punktów nisko- i wysokodawkowych. Nie dziwił zatem fakt, że wartości V_{200-p} oraz D_{max-p} dla II grupy okazały się wyższe. Parametry dla grupy o niższej dawce frakcyjnej w cewce moczowej także różniły się na niekorzyść, w porównaniu ze schematami I i III. W odbytnicy niewielkie różnice pomiędzy wartościami oraz brak istotności statystycznej testów porównawczych nie pozwala na jednoznaczne wyciągnięcie wniosków w schemacie II. Stosując test Kruskala-Wallisa dla wartości procentowych (grupy I–III) czy Manna-Whitneya dla wartości dawek biologicznych (I i III) nie zauważono istotnych różnic u pacjentów z wysoką dawką frakcyjną – 15 Gy. Rozpatrując parametry wartości dawek i objętości planu leczenia, niezależnie od schematu należy pamiętać, że dostarczają one radioterapeucie określonych informacji. Wyższe wartości punktów wysokiej dawki czy wyższe dawki w cewce moczowej dla grupy II nie muszą być problemem z powodu niskiej dawki fizycznej – 10 Gy, podawanej pacjentom. Natomiast niższa dawka w połączeniu z ryzykiem niedopromienienia (D_{90-p} , V_{100-p} poniżej normy) może doprowadzić do spadku prawdopodobieństwa kontroli miejscowej i niewyleczenia chorego. Dla pomyślnego wyniku brachyterapii HDR ważne okazuje się zatem, aby w grupie z niską dawką frakcyjną zwrócić szczególną uwagę na odpowiednią objętość dawki 90% w obrębie gruczołu, nawet kosztem zwiększenia wartości dawek w narządach okolicznych. W schemacie leczenia z zastosowaniem 15 Gy na frakcję koniecznością staje się kompromis z powodu wysokich dawek i znacznego ryzyka późnych, nieodwracalnych powikłań popromiennych. Powyższe wnioski może potwierdzać praca D'Souzy i wsp. Wyodrębnili oni czynniki planu leczenia, takie jak: parametry D_{90-p} , V_{100-p} , D_{min-p} , a także objętość punktów niedopromienionych średniego i znacznego stopnia, dokonując ponadto oceny ich wpływu na prawdopodobieństwo kontroli miejscowej (*tumor control probability*; TCP). Tylko dawka podana na 90% objętości i dawka minimalna okazały istotne statystycznie i wpływały wprost proporcjonalnie na TCP.

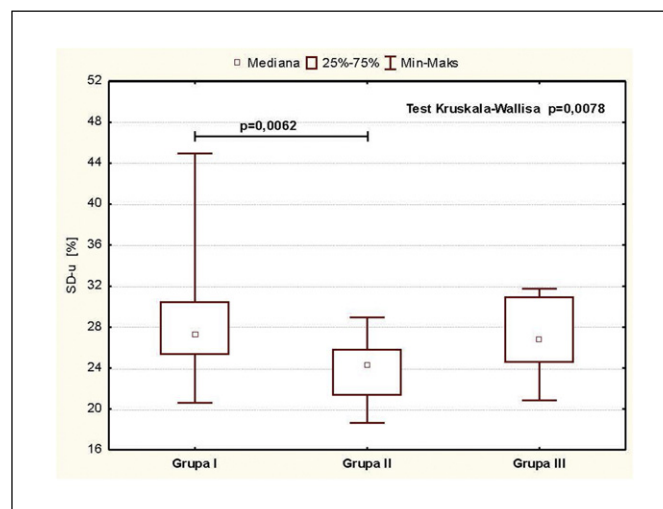
Ryc. 7. Porównanie wartości parametru dla SD_u w trzech schematach brachyterapii HDRFig. 7. Comparison of parameter values for SD_u in the three schemes HDR brachytherapy

Tabela XVI

Porównanie zmienności parametru SD_{-u} w trzech schematach brachyterapii HDR w teście Dunna

Table XVI

Comparison of variation SD_{-u} parameter in the three schemes HDR brachytherapy in Dunn test

| Porównanie schematów | Suma | Różnica | Wartość p |
|----------------------|--------------------------|---------|-----------|
| I v II | I – 38,03 II – 21,28 | 16,75 | <0,05 |
| II v III | II – 21,28 III – 36,5 | -15,22 | >0,05 |
| I v III | I – 38,03 III – 36,5 | 1,53 | >0,05 |

W jednym z wniosków końcowych zaznaczono, że powyższe prawdopodobieństwo może być większe, gdy punkty znacznie niedopromienione są skupione na małej powierzchni, niż w sytuacji występowania dawek nieznacznie poniżej normy na dużym obszarze. Podkreślono, że parametry D_{90-p} i V_{100-p} oznaczają różne dane na temat rozmieszczenia dawki w objętości gruczołu i nie można traktować ich równorzędnie [38]. Wpływu parametrów planu leczenia na powikłania po brachyterapii HDR w dawce frakcyjnej 10 Gy próbowali szukać Frohlich i wsp. z ośrodka w Budapeszcie [39]. Ustalili oni, że parametry D_2 dla odbytnicy oraz D_1 dla cewki moczowej (dawki podane w 2 i 1% objętości) dobrze korelują z późniejszymi powikłaniami popromiennymi w tych narządach. W materiale przedstawionym wartości powyższych parametrów wynosiły odpowiednio: 49% i 143%. Dawki tolerancji dla narządów krytycznych nie zostały przekroczone, a średnie dawki przedstawiały się dla odbytnicy i cewki następująco: 75% i 120% (założone pierwotnie 80% i 125%). Porównując dane uzyskane podczas brachyterapii pacjentów w Wielkopolskim Centrum Onkologii, można zwrócić uwagę na wyższe maksymalne dawki w narządach okolicznych (odbytnica – D_{max-r} 84 – 90%, cewka D_{max-u} 140 – 144%). Wynika to prawdopodobnie z wyboru różnych punktów akceptacji planu leczenia (w WCO jest to parametr D_{10-r} i D_{10-u}). Niższe okazały się wartości parametru D_{90-p} , które wynoszą dla ośrodka węgierskiego średnio 107% (WCO to 88–92%). Trudno powiedzieć, jakie przełożenie na wyniki leczenia może mieć wyższa średnia objętość dawki podanej na 90% objętości gruczołu krokowego, akurat u tych chorych. Z wielu doniesień światowych wynika, że im wyższa dawka podana na obszar celu, tym wyższe prawdopodobieństwo kontroli miejscowej. Swoistej metaanalizy dokonali Pieters i wsp., porównując wyniki samodzielnej EBRT i skojarzonej z brachyterapią HDR lub LDR, przedstawione w 40 publikacjach [40]. Wyniki jednoznacznie potwierdziły przewagę schematu leczenia z udziałem brachyterapii o wysokiej mocy dawki pod kątem kontroli biochemicznej oraz przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę powyższe prace, w radioterapii raka gruczołu krokowego należy możliwie zwiększać dawkę frakcyjną i dążyć do jak najwyższych parametrów objętości dawki referencyjnej, nawet kosztem większej dawki w narządach okolicznych [40].

5. Wkład autorów/Authors' contributions

JS – koncepcja pracy, akceptacja ostatecznej wersji. AC – zebranie danych, akceptacja ostatecznej wersji. MK – zebranie i interpretacja danych, analiza statystyczna, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury, pozyskanie środków.

6. Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

7. Finansowanie/Financial support

Publikacja powstała na podstawie pracy doktorskiej częściowo finansowanej z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

8. Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo/References

- [1] J. Dobruch, A. Borówka, A.A. Antoniewicz, P. Chłosta, Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany obserwowane w Polsce w latach 1991–2001, *Urol Pol* 58 (2005) 1.

- [2] P.A. Kupelian, Elshaikh, C.A. Reddy, C. Zippe, E.A. Klien, Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy, *J Clin Oncol* 20 (2002) 3376–3385.
- [3] R. Soumarová, L. Homola, H. Perková, Long term results of HDR brachytherapy in men older than 75 with localized carcinoma of the prostate, *Rep Pract Oncol Radiother* 18 (1) (2013) 11–15.
- [4] K. Jiri, J. Cvek, V. Vondráček, J. Dvořák, S. Argalacsová, M. Navrátil, et al., Results of combined radiotherapy and hormonal treatment of prostate cancer patients with initial PSA value >40 ng/ml, *Rep Pract Oncol Radiother* 17 (2012) 79–84.
- [5] A. Pollack, G.K. Zagars, G. Starkschall, J.A. Antolak, J.J. Lee, E. Huang, et al., Prostate cancer radiation dose response: Results of the M.D. Anderson phase III randomised trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2002) 1097–1105.
- [6] G.E. Hanks, K.L. Matrz, J.J. Diamond, The effect of dose on local control of prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 (1988) 1299–1305.
- [7] A. Pollack, G.K. Zagars, L.G. Smith, J.J. Lee, E. Huang, A.C. von Eschenbach, et al., Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 with 78 Gy for prostate cancer, *J Clin Oncol* 18 (2000) 3904–3911.
- [8] B.A. Jareczek-Fossa, Rola radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego, *Współcz Onkol* 7 (2003) 176–182.
- [9] P. Milecki, Z. Kwias, J. Skowronek, T. Stachowski, Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy, *Pol Mercur Lekarski* 16 (95) (2004) 495–499.
- [10] M. Bączyk, P. Milecki, M. Pisarek, P. Gut, A. Antczak, M. Hrab, A prospective randomized trial: A comparison of the analgesic effect and toxicity of ¹⁵³Sr radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic Castrate Resistance prostate cancer, *Neoplasma* 60 (3) (2013) 328–333.
- [11] P. Milecki, P. Martenka, A. Antczak, Z. Kwias, Radiotherapy combined with hormonal therapy in prostate cancer: the state of the art, *Cancer Manag Res* 2 (2010) 243–253.
- [12] M. Zelefsky, Z. Fuks, L. Happersett, J.H. Lee, C.C. Ling, C.M. Burman, et al., Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer, *Radiother Oncol* 55 (2000) 241–249.
- [13] N. Cellini, A.G. Morganti, G.C. Mattiucci, V. Valentini, M. Leone, S. Luzi, et al., Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2002) 595–599.
- [14] L.A. Dawson, M.B. Sharpe, Image-guided radiotherapy: rationale, benefits and limitations, *Lancet Oncol* 7 (2006) 848–858.
- [15] D.A. Jaffray, J.P. Bissonnette, T. Craig, X-ray imaging for verification and localization in radiation therapy in modern technology of radiation oncology. *Modern Technology of Radiation Oncology*, WI: Medical Physics Pub, Madison, 1999.
- [16] J.F. Fowler, The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy, *Acta Oncol* 44 (2005) 265–276.
- [17] D.J. Brenner, E.J. Hall, Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 1095–1101.
- [18] J.Z. Wang, X.A. Li, C.X. Yu, S.J. DiBiase, The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003) 1101–1108.
- [19] H. Lukka, C. Hayter, J.A. Julian, P. Warde, W.J. Morris, M. Gospodarowicz, et al., Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer, *J Clin Oncol* 23 (2005) 6132–6138.
- [20] E.E. Yeoh, R.H. Holloway, R.J. Fraser, R.J. Botten, A.C. Matteo, J. Butters, et al., Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (2006) 1072–1083.
- [21] A. Pollack, A.L. Hanlon, E.M. Horwitz, S.J. Feigenberg, A.A. Kanski, B. Movsas, et al., Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64 (2006) 518–526.
- [22] P.A. Kupelian, L. Potters, D. Khuntia, J.P. Ciezki, C.A. Reddy, A.M. Reuther, et al., Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 (2004) 25–33.
- [23] D.E. Morris, B. Emami, P.E. Mauch, A.A. Kanski, M.L. Tao, A.K. NG, et al., Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005) 3–19.
- [24] A.C. Pellizzon, W. Nadalin, J.V. Salvajoli, F.C. Fogaroli, P.E. Novaes, M.A. Maia, et al., Results of high dose afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer, *Radiother Oncol* 66 (2003) 167–172.
- [25] J. Hiratsuka, Y. Jo, K. Yoshida, N. Nagase, M. Fujisawa, Y. Imajo, 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* 59 (2004) 684–690.
- [26] A. Martinez, J. Demanes, C. Vargas, L. Schour, M. Ghilezan, G.S. Gustafson, High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: An Excellent Accelerated-Hypofractionated Treatment for Favorable Prostate Cancer, *Am J Clin Oncol* 33 (5) (2009) 481–488.
- [27] P. Ghadjar, T. Keller, C.A. Rentsch, B. Isaak, B. Behrensmeier, A. Stroux, et al., Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy, *Brachytherapy* 8 (2009) 45–51.
- [28] M. Kanikowski, J. Skowronek, A. Chicheł, HDR brachytherapy of prostate cancer – 2 years of experience in Greater Poland Cancer Center, *J Contemp Brachyther* 1 (2009) 137–144, 3.
- [29] A. Chicheł, M. Kanikowski, J. Skowronek, Vital role of volume and number of needles in HDR brachytherapy (HDR-BT) of prostate cancer, *J Contemp Brachyther* 1 (2009) 145–150, 3.
- [30] H.T. Chung, J.L. Speight, M. Roach, Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer, in: E.C. Halperin, C.A. Perez, L.W. Brady (Eds.), *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wyd. V., 63, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp. 1483–1504.
- [31] B. Maciejewski, Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczynu popromienne, *Wydawnictwo Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice*, 199199–102.
- [32] P. Nickers, B. Thissen, N. Jansen, J.M. Deneufbourg, ¹⁹²Ir or ¹²⁵I prostate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy in locally advanced prostatic cancer: a dosimetric point of view, *Radiother Oncol* 78 (2006) 47–52.
- [33] C. Vargas, M. Ghilezan, M. Hollander, G. Gustafson, H. Korman, J. Gonzalez, et al., A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy, *J Urol* 174 (2005) 882–887.
- [34] A.T. Monroe, P.O. Faricy, S.B. Jennings, R.D. Biggers, G.L. Gibbs, A.V. Peddada, High-dose-rate brachytherapy for large prostate volumes (> or =50cc) - Uncompromised dosimetric coverage and acceptable toxicity, *Brachytherapy* 7 (2008) 7–11.
- [35] K. Kalakota, E. Rakhno, C.A. Pelizzari, A.B. Jani, S.L. Liauw, Late rectal toxicity after prostate brachytherapy: Influence of supplemental external beam radiation on dose-volume histogram analysis, *Brachytherapy* 9 (2010) 131–136.

- [36] P. Ghadjar, O. Matzinger, B. Isaak, F. Behrensmeier, A. Stroux, C.A. Rentsch, et al., Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer, *Radiother Oncol.* 91 (2009) 237–242.
- [37] M. Pinkawa, K. Fishedick, P. Treusacher, B. Asadpour, B. Gagel, M.D. Piroth, et al., Dose-volume impact in high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for localized prostate cancer - a phase II study, *Radiother Oncol* 78 (2006) 41–46.
- [38] W.D. D'Souza, H.D. Thames, D.A. Kuban, Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability, *Int J Radiat Biol Phys* 62 (2005) 298–299.
- [39] G. Fröhlich, P. Agoston, J. Lövey, A. Somogyi, J. Fodor, T. Major, Dosimetric evaluation of interstitial high-dose-rate implants for localised prostate cancer, *Magy Onkol* 51 (2007) 31–38.
- [40] B.R. Pieters, D.Z. de Back, C.C. Koning, A.H. Zwinderman, Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review, *Radiother Oncol* 93 (2009) 168–173.