

Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - alternatywa we wczesnym stopniu zaawansowania

Wojciech Burchardt
Janusz Skowronek
Jarosław Łyczek

artykuł ukazał się w Przeglądzie Urologicznym 2012/13/4 (74)

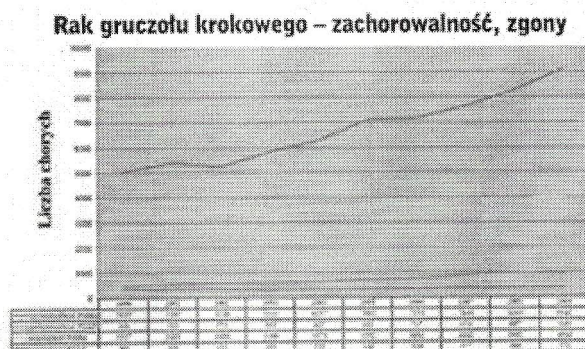
Streszczenie

Brachyterapia jest jedną z najstarszych metod leczenia chorych na nowotwory; jej początki sięgają przełomu XIX i XX wieku. Ogólną zasadą tej metody jest implantacja izotopu promieniotwórczego i zdeponowanie dawki promieniowania jonizującego bezpośrednio w guzie nowotworowym. Brachyterapia HDR (*High-Dose-Rate*, HDR-BT) w leczeniu raka gruczołu krokowego ma najczęściej charakter uzupełniający po teleradioterapii i jest stosowana w celu miejscowego podwyższenia dawki (tzw. *boost*). We wczesnych stopniach zaawansowania (chorzy z niskiej, czasami pośredniej grupy ryzyka) brachyterapia HDR jest coraz częściej stosowana jako samodzielne leczenie radykalne. Pozostałe wskazania do brachyterapii obejmują leczenie wznów po leczeniu chirurgicznym lub teleradioterapii. Nie obserwuje się znamiennych różnic w wynikach leczenia nisko zaawansowanych raków gruczołu krokowego metodami radykalnej prostatektomii, teleradioterapii lub brachyterapii. Zastosowanie brachyterapii umożliwia natomiast w większym stopniu zachowanie aktywności seksualnej oraz zmniejsza odsetek zaburzeń oddawania moczu. Nowoczesna HDR-BT z użyciem systemu planowania w czasie rzeczywistym (*real-time*), dzięki rozwojowi wiedzy i techniki medycznej (nowoczesne komputerowe systemy planowania leczenia, nowe izotopy promieniotwórcze oraz techniki automatycznego ładowania izotopu – *afterloading*), umożliwia znaczące skrócenie czasu leczenia w porównaniu z teleradioterapią z jednoczesnym zmniejszeniem dawek w zdrowych narządach wokół gruczołu krokowego. W pracy przedstawiono zasady stosowania samodzielnej HDR-BT raka gruczołu krokowego, omówiono wskazania do leczenia, powikłania oraz aktualne wyniki leczenia.

Wprowadzenie

Wszystkie obserwacje wskazują na stały wzrost zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Polsce. W 2000 roku wykryto 5049 nowych przypadków a w 2009 roku – 9142, co oznacza przyrost o 55,2% w ciągu 9 lat [1]. Jest to drugi (po raku płuca) najczęściej wykrywany nowotwór u mężczyzn w Polsce. W wielu krajach świata jest to najczęstszy nowotwór, np. w USA w 2010 roku stwierdzono 217 730 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (28%) i 116 750 zachorowań na raka płuca, podobną tendencję obserwujemy w wielu krajach Europy Zachodniej [2, 3]. Jeśli długość życia mężczyzn w Polsce nadal będzie wzrastać, to za około 8–10 lat (dane szacunkowe) rak gruczołu krokowego będzie najczęściej wykrywanym nowotworem u mężczyzn również w Polsce (ryc. 1). Coraz więcej chorych na raka gruczołu krokowego wykrywamy we wczesnym stopniu zaawansowania, co umożliwia skuteczne leczenie, sprzyja temu również rozpowszechnienie badań poziomu markeru PSA.

Rycina 1 Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce (WLKP - Wielkopolska) od 2000 do 2009 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (1)



Postępowanie z pacjentami z nowotworem gruczołu krokowego zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby. Stosowane metody obrazowania radiologicznego, takie jak: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (NMR), przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne (TRUS), w połączeniu z oceną kliniczną (badanie *per rectum* – DRE) i wartością PSA, pozwalają na ocenę zaawansowania choroby z dużą dokładnością. Znając zaawansowanie kliniczne TNM oraz wynik badania patomorfologicznego (*grading*) nowotworu, możemy wybrać odpowiednią opcję terapeutyczną. Korzystamy z opracowanych rekomendacji takich organizacji, jak ABS, GEC-ESTRO/EUA, NCCN i ASTRO [4–7], pomocne mogą być także normogramy Partina, wzory Roacha oraz kalkulatory *on-line*

(<http://www.capcalculator.org>) [8].

Rak gruczołu krokowego ograniczony do narządu, zgodnie z zaleceniami większości organizacji zajmujących się jego leczeniem, może być leczony różnymi metodami [4–11]. Stosuje się leczenie chirurgiczne, teleradioterapię, brachyterapię, baczna obserwację (*active surveillance*), w pojedynczych przypadkach samodzielne leczenie hormonalne. Część lekarzy uważa, że leczenie radykalne powinno być proponowane chorym z przewidywanym czasem przeżycia dłuższym niż 5–10 lat [6]. Jest to związane przede wszystkim z biologią nowotworu o powolnym cyklu komórkowym, a czas jego podwojenia waha się od 16 do 61 dni [12]. Większość lekarzy skłania się jednak do aktywnego leczenia, chociażby ze względu na brak przewidywalności postępu raka. Zauważono także, że obniżanie wieku zachorowania jest często związane z podwyższonym ryzykiem zwiększonej agresywności raka. Brachyterapia raka gruczołu krokowego, jako samodzielna pierwotna forma leczenia (dotyczy to obu technik – HDR-BT i LDR, *Low-Dose-Rate*, LDR-BT), wybierana jest coraz częściej, ponieważ wiąże się z mniejszym ryzykiem zaburzeń potencji i oddawania moczu [13–16]. Ponadto jest lepiej tolerowana przez pacjentów obciążonych różnymi chorobami towarzyszącymi, szczególnie kardiologicznymi, które dyskwalifikują do zabiegu operacyjnego. Jest też stosowana u osób, które nie wyrażają zgody na operację. Dla wielu mężczyzn coraz większą rolę odgrywa możliwość szybszego powrotu do codziennych czynności, w tym do pracy.

Celem naszej pracy jest omówienie wskazań, techniki, aktualnych wyników oraz możliwych powikłań samodzielnej HDR-BT raka gruczołu krokowego. Przedstawiamy również potencjalne zalety i wady tego leczenia w porównaniu do innych metod.

Brachyterapia – zasady ogólne

Brachyterapia (z grek. *brachy* – z bliska) jest metodą wykorzystującą energię fotonów i/lub cząstek pochodzących z rozpadu izotopów (źródeł) promieniotwórczych. W brachyterapii źródła promieniotwórcze umieszczane są w guzie (objętości tarczowej), jego łożu lub w jego sąsiedztwie. W brachyterapii raka gruczołu krokowego stosuje się wyłącznie brachyterapię śródtkankową, tzn. źródło promieniotwórcze za pomocą aplikatorów jest umieszczone bezpośrednio w gruczole. Zaletą brachyterapii pozostaje szybki spadek dawki promieniowania (odwrotnie proporcjonalnie do kwadratu odległości) wraz z rosnącą odległością od izotopu promieniotwórczego. Technika umożliwia wzrost koncentracji dawki w obrębie gruczołu oraz podanie wyższych dawek frakcyjnych i wyższych dawek równoważnych biologicznie wraz ze skróceniem czasu leczenia. Jednorazowe znieczulenie wraz z aplikacją izotopów przynosi szpitalom poważne oszczędności finansowe (krótszy okres hospitalizacji). Uzyskanie dobrych wyników leczenia raka gruczołu krokowego jest uwarunkowane właściwym doбором chorych do leczenia [4–7, 17–19].

Ze względu na sposób aplikacji i moc dawki źródła w objętości tarczowej (gruczole krokowym) dzielimy brachyterapię na HDR-BT i LDR-BT. LDR-BT polega na implantacji na stałe do gruczołu krokowego źródeł promieniotwórczych o niskiej mocy dawki, które pozostają w nim do końca życia. Wykonuje się ją najczęściej przy użyciu izotopów jodu 125 (I-125), palladu 103 (P-103), cezu 131 (Cs-131). HDR-BT jest brachyterapią czasową, źródło o wysokiej mocy dawki (najczęściej irydu 192 (Ir-192) lub kobaltu 60 (Co-60) jest umieszczane w gruczole tylko podczas zabiegu implantacji aplikatorów.

Samodzielna brachyterapia jest stosowana przede wszystkim u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Za LDR-BT przemawiają dobre wyniki leczenia opisane w licznych publikacjach, stosunkowo niewiele efektów ubocznych i krótki czas leczenia [20–22]. Zabieg z użyciem implantów stałych jest bezpieczny i nie wymaga budowy specjalnych pomieszczeń z osłonami, jak w przypadku HDR, ponadto ze względu na dużą konkurencję producentów źródeł w USA i liczbę wykonywanych zabiegów koszt zabiegu jest stosunkowo niewielki i zabiegi są powszechnie dostępne [4, 10, 21]. Inną sytuację mamy w Europie, gdzie od co najmniej 30 lat rozwija się przede wszystkim HDR-BT [5, 23–27]. Aparatura HDR jest powszechnie dostępna, a do leczenia jest wykorzystywane to samo źródło co w przypadku innych nowotworów. Podczas zabiegu można zaprogramować czas postoju źródła w aplikatorach w dowolnym miejscu (*dwell-time position*). Czas postoju źródła może być dostosowywany do potrzeb leczenia. W trakcie leczenia i planowania w czasie rzeczywistym (*real-time planing*) możliwość nieprecyzyjnego określenia położenia aplikatorów względem leczonego gruczołu jest minimalna, co wpływa na dużą dokładność leczenia.

HDR-BT, początkowo wprowadzona jako uzupełnienie (*boost*) EBRT, okazała się skuteczną i bezpieczną metodą [18, 24, 28–30]. Pod koniec ubiegłej dekady rozpoczęto leczenie samodzielną HDR-BT chorych z grup niskiego i pośredniego ryzyka [4, 5, 31–37].

Dobór pacjentów

Wybór techniki radioterapii gruczołu krokowego zależy od zaawansowania choroby i możliwości terapeutycznych ośrodka [4–7]. Stosuje się powszechnie podział chorych na grupy ryzyka (tab. 1) [6, 38–40]. Rak gruczołu krokowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka bez przerzutów odległych, a w szczególności z wysoką wartością PSA, z cechą $T \geq 2c$ powinien być leczony techniką radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT), z ewentualnym napromienieniem węzłów chłonnych miednicy i z podwyższeniem dawki miejscowej (*boost*) metodą brachyterapii w połączeniu z długoterminową hormonoterapią.

Tabela 1

Zestawienie podziałów na grupy ryzyka chorych na raka gruczołu krokowego

Grupy ryzyka	Bardzo niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
Seattle/MSKCC [38]	----	iPSA $\leq 10,0$ Gleason 2–6 T1–2b	iPSA > 10 lub Gleason ≥ 7 lub T $\geq 2c$	2 lub 3 czynnik z grupy pośredniej	----
Mt. Sinai [39]	----	iPSA ≤ 10 Gleason 2–6 T1–2a	iPSA 10–20 lub Gleason 7 lub T=2b	2 lub 3 czynnik z grupy pośredniej lub iPSA > 20 ng/ml lub Gleason 8–10 lub T $\geq 2c$	----
D'Amico [40]	----	iPSA $\leq 10,0$ Gleason 2–6 T1–2a	iPSA = 10–20 i/lub Gleason 7 i/lub T=2b	iPSA > 20 ng/ml lub Gleason 8–10 lub T $\geq 2c$	----
NCCN [6]	PSA < 10 ng/ml, Gleason < 6 , gęstość PSA $< 0,15$ ng/ml/g poniżej 3 wałeczków z biopsji zajętych, w każdym poniżej 50% nacieku	iPSA $\leq 10,0$ Gleason 2–6 T1–2a	iPSA 10–20 lub Gleason 7 lub T2b–2c	2 lub 3 czynnik z grupy pośredniej lub iPSA > 20 ng/ml lub Gleason 8–10 lub T3a	2 do 3 kryteriów grupy wysokiego ryzyka lub T3b–T42

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NCCN – National Comprehensive Cancer Network

*W zaleceniach NCCN wyróżnione zostały dwie inne grupy ryzyka nie uwzględniane w innych zaleceniach

Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego w grupie pośredniego ryzyka są najbardziej heterogenną grupą pod względem możliwości terapeutycznych. Pacjenci z tej grupy mogą być leczeni według kilku schematów: metodą skojarzoną EBRT + HDR (LDR-BT), samodzielną EBRT lub samodzielną HDR-BT w połączeniu z krótkoterminową hormonoterapią (najczęściej 6 miesięcy). W USA w tej grupie stosuje się również EBRT w połączeniu z LDR-BT.

U pacjentów z grupy niskiego ryzyka najczęściej stosuje się samodzielną HDR-BT lub LDR-BT (izotopy I-125, Pd-103, Cs-131), czasami również samodzielną EBRT lub skojarzoną z HDR-BT. Część chorych jest operowana przy zastosowaniu różnych technik chirurgicznych. Pacjenci z tej grupy najczęściej nie wymagają uzupełniającej hormonoterapii.

Analizując podział pacjentów na grupy ryzyka chorych na raka gruczołu krokowego można zauważyć, że wskazania w grupie niskiego ryzyka są jednoznacznie określone, natomiast dla grup z gorszym rokowaniem różnią się między sobą. Pacjenci, którzy są odpowiednimi kandydatami do monoterapii HDR, są to osoby z grupy niskiego, czasami pośredniego ryzyka według ABS [4]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [6] zaleca samodzielną brachyterapię w grupie niskiego ryzyka. Są to chorzy z poziomem iPSA ≤ 10 , Gleason 2–6, T1–T2a. Ośrodki wiodące na świecie w brachyterapii śródtkankowej, które leczą pacjentów z rakiem stercza z grupy niskiego ryzyka oraz czasami pacjentów z grupy pośredniego ryzyka (T2b lub iPSA < 15 ng/ml lub Gleason = 7), obserwują ponad 95% wyleczalność [31, 34, 41, 42].

Do przeciwwskazań do zabiegu HDR-BT według GEC/ESTRO- -EAU-EORTC [5] zalicza się oczekiwany czas przeżycia krótszy niż 5 lat, obecność przerzutów odległych, przebyty zabieg TURP z przewlekłym znacznym uszkodzeniem gruczołu (w okresie do 3 miesięcy przed brachyterapią), powtarzający się krwimocz, zażywanie regularne antykoagulantów (powinno się przerwać co najmniej 7 dni przed implantacją źródeł). Objętość gruczołu nie powinna przekraczać 60 cm³ (część gruczołu przylega bliżej spojenia łonowego, co utrudnia właściwe rozmieszczenie źródeł). Często obserwuje się zmniejszenie objętości gruczołu po zastosowaniu hormonoterapii przez okres 3–6 miesięcy [18, 43]. Pewne kontrowersje dotyczą zabiegu TURP – część lekarzy uważa, że jest to przeciwwskazanie względne. TURP czasami utrudnia rozmieszczenie aplikatorów, w tej grupie chorych możemy oczekiwać wyższego odsetka zaburzeń oddawania moczu. Decyzję o brachyterapii można rozważyć ze szczególną rozważą po wykonaniu badania TRUS i pomiarze grubości pozostałej tkanki [4–7, 24, 25]. W badaniu TRUS odległość między odbytnicą a gruczołem powinna być większa niż 5–10 mm, a w trakcie wykonywania badania TRUS konieczne trzeba określić możliwość interferencji łuku łonowego, która może uniemożliwić zabieg. Jeżeli pacjent nie jest w stanie ustawić się w pozycji litotomicznej lub są przeciwwskazania do znieczulenia, nie powinien być leczony metodą HDR-BT [4, 5].

Pacjent po kwalifikacji do leczenia powinien mieć wykonane badanie TRUS lub TK od 7 do 14 dni przed leczeniem, celem przygotowania planu leczenia. Następnie obrazy TRUS /TK wprowadza się do komputerowego systemu w celu opracowania wstępnego planu leczenia (*pre-planning*). Ze względu na postęp technologiczny i znaczne przyspieszenie procesu planowania brachyterapii część ośrodków pomija ten etap i wykonuje planowanie w czasie rzeczywistym, podczas zabiegu.

Dawkowanie w HDR-BT raka gruczołu krokowego

Zabieg samodzielnej HDR-BT jest powtarzany kilkakrotnie, w zależności od przyjętego schematu frakcjonowania. Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii proponuje trzy schematy frakcjonowania dla samodzielnej brachyterapii HDR stercza 10,5 Gy x 3 frakcje, 8,5–9,5 Gy x 4 frakcje lub 6,0–7,5 Gy x 6 frakcji [4], ale stosowane są także inne schematy (tab. 2). W zależności od sposobu frakcjonowania dawki frakcyjne są podawane podczas jednej sesji w odstępach czasu (np. co 6 godz.) lub są powtarzane w trakcie kolejnych zabiegów. W wielu ośrodkach stosuje się frakcjonowanie 3 x 10,5–11 Gy z przerwą pomiędzy frakcjami trwającą od 1 do 2 tygodni [5, 18].

Tabela 2

Wybrane wyniki samodzielnej

brachyterapii HDR raka gruczołu
krokowego

Badanie	N	Ilość frakcji	Gy/fr	TD (Gy)	Mediana okresu obserwacji (lata)	Przeżycie bez wznowy biochemicznej (grupy ryzyka)	Brak wznowy miejscowej	Przeżycie specyficzne dla choroby	Przeżycie całkowite
Yoshioka i wsp. [34]	111	6	9	48–54	2,3	100% niska 89% pośrednia 70% wysoka	100% (5 lat obserwacji – 97%)	---	97% (5 lat obserwacji – 92%)
Corner i wsp. [44]	110	4 3	8,5–9 10,5	36 31,5	1–2,5	100% 100%	---	---	---
Ghadjar i wsp. [45]	36	4	9,5	38	3	100% niska i pośrednia	---	---	100%
Rogers i wsp. [33]	284	4	9	36	3	94% pośrednia	---	100%	---
Mark i wsp. [46]	301	6	9,5	45	8	88% pośrednia	---	---	84%
Demanes i wsp. [31]	298	6 4	7 9,5	38–42	5,2	97% niska i pośrednia	99%	99%	95%

TD – total dose, dawka całkowita

Dozymetria

W ocenie planu HDR-BT raka gruczołu krokowego używa się głównie wskaźnika V100 – wyraża on w procentach objętość leczoną pokrytą izodozą dawki referencyjnej. Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii zaleca, aby dawka referencyjna obejmowała >90% objętości tarczowej (PTV), czyli V100 >90%. W pęcherzu moczowym i odbytnicy objętość otrzymująca 75% dawki referencyjnej powinna być mniejsza niż 1 cm³ (V75 odbytnicy i V75 pęcherza <1 cm³). Objętość cewki moczowej pokryta dawką 125% dawki referencyjnej powinna być mniejsza niż 1 cm³ [4]. GEC/ESTRO-EUA- -EORTC zalecają średnią dawkę (*Median Targe Dose* – MTD) w cewce poniżej 120% na frakcję i poniżej 50 Gy w leczeniu skojarzonym EBRT+HDR-BT dawki całkowitej na opuszkę penisa celem zmniejszenia ryzyka impotencji [5].

Obserwacja po leczeniu

Pacjent powinien być zbadany w terminie 4–6 tygodni po leczeniu przez lekarza, celem oceny stanu ogólnego oraz ewentualnego stopnia nasilenia odczynu popromiennego. Pacjent powinien mieć oznaczoną wartość PSA oraz wykonaną ocenę kliniczną w pierwszym roku obserwacji co 3 miesiące, a następnie co pół roku do 5 lat. Okresowe badanie TRUS jest zalecane w trakcie wystąpienia dolegliwości lub wzrostu PSA.

Wyniki samodzielnej brachyterapii HDR

W ośrodkach, w których stosuje się monoterapię HDR-BT, osiąga się bardzo dobre wyniki pomimo odrębnego schematu frakcjonowania i technik aplikacji igieł. Publikowane wyniki samodzielnej brachyterapii HDR raka gruczołu krokowego są zestawione w tabeli 2. Demanes i wsp. czasie 8-letniej obserwacji 298 pacjentów uzyskali w 97% kontrolę biochemiczną, w 99% kontrolę miejscową i w 99% przeżycie specyficzne. Leczeni pacjenci należeli do grupy niskiego i pośredniego ryzyka, poziom PSA wynosił 10–15 ng/ml, Gleason 7 [31]. Mark i wsp. podają biochemiczną kontrolę u 88% pacjentów z wszystkich grup ryzyka [46]. Rogers i wsp. podają 94% biochemiczną kontrolę po 3 latach w grupie pośredniego ryzyka [33]. Yoshioka i wsp. uzyskał w 2006 roku 100% biochemiczną kontrolę w grupie niskiego ryzyka, w pośredniej 89% i wysokiej 70% [34]. Te wybrane i inne badania pokazują, że samodzielna brachyterapia HDR jest skuteczną metodą leczenia raka gruczołu krokowego u osób z grupy niskiego ryzyka oraz u części osób z grupy pośredniej, a nawet w wybranych przypadkach z grupy wysokiego ryzyka z chorobą zlokalizowaną w gruczole krokowym. Trzeba zaznaczyć, że niektórzy chorzy wybierają tę metodę leczenia ze względu na krótszy czas leczenia, zgadzając się kontynuować hormonoterapię przez okres 2–3 lat po brachyterapii. Brakuje jeszcze badań z czasem obserwacji 10–15 lat, które można by porównać z LDR, leczeniem chirurgicznym i EBRT. Obserwacja odpowiedzi na leczenie po monoterapii HDR do tej pory wskazuje na podobny odsetek wyleczalności w porównaniu do innych metod leczenia, co pozwala przypuszczać, że jest to równorzędna metoda leczenia.

Działania uboczne

Mimo nowoczesnych technik i systemów komputerowego planowania leczenia nie jesteśmy w stanie uniknąć powikłań po brachyterapii. Dobrze przeprowadzone leczenie skutkuje niskim odsetkiem efektów ubocznych 3 stopnia (wg skali RTOG) – wynoszą one poniżej 5% [5]. Część pacjentów odczuwa dolegliwości ze strony układu moczowego (odczyn popromienny w cewce moczowej), które zaczynają się kilka dni po zabiegu i trwają w niektórych przypadkach od 6 do 9 miesięcy. Leczenie promieniowaniem jonizującym może spowodować również odczyn i obrzęk gruczołu oraz prowadzić do ostrego zatrzymania moczu z koniecznością utrzymania cewnika w pęcherzu po zabiegu [19, 47]. Nietrzymanie moczu jest obserwowane sporadycznie i dotyczy najczęściej pacjentów poddanych wcześniej TURP [19, 48, 49]. Problem krwawień z odbytu dotyczy od 2% do 10% pacjentów, u których tylko w około 1% występują

przewlekłe owrzodzenia [19]. U niewielu z tych chorych stwierdza się przetoki moczowo-płciowe [19, 29, 47, 50]. Wydaje się, że potencjalne ryzyko powikłań jelitowych wynika z zaawansowanego wieku większości chorych, zaburzeń w krążeniu oraz z występowania zapalnych chorób końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Istotnym powikłaniem dla 15–30% pacjentów będą problemy z impotencją, ale dowiedziono, że około 80% chorych z tej grupy w ciągu pięciu lat powróci do sprawności seksualnej [19, 47, 48]. Często pomocne jest tutaj leczenie farmakologiczne. Niepłodność nie jest częstym następstwem brachyterapii, choć w kilku doniesieniach zauważono zmniejszenie objętości ejakulatu w pęcherzykach nasiennych [17, 19].

W przypadku małego nasilenia objawów popromiennych z układu moczowego alfa-blokery i NLPZ dają dobre efekty. Ewentualna późna toksyczność powinna być leczona metodami zachowawczymi. Powinno się unikać TURP przez okres co najmniej 1 roku po leczeniu, celem zmniejszenia ryzyka nietrzymania moczu [5]. W tabeli 3 zamieszczono opublikowane wyniki częstości powikłań po brachyterapii.

Tabela 3 Wyniki toksyczności leczenia samodzielnej brachyterapii HDR

Badanie	N	Gy/fr	Ilość frakcji	TD (Gy)	Klasyfikacja odczynów popromiennych	GI ostre	GU ostre	GI późne	GU późne
Yoshioka i wsp. [34]	111	6	9	54	1	50,45%		26,13%	
					2	20,72%		10,81%	
					3	5,41%		0,90%	
					4	0,00%		0,00%	
Corner i wsp. [49]	110	8,5–9	4	34–36	1	61–71%	****	8–22%	25–31%***
		10,5	3	31,5	2			0,91%	---
					3	0,00%		0,00%	1,82%***
Ghadjar i wsp. [48]	36	9,5	4	38	1	2,80%	44,40%	0,00%	36,10%
					2	5,60%	38,90%	5,60%	11,10%
					3	---	2,80%	---	5,60%
Mark i wsp. [41]	301 (410*)	7,5	6	45	1	---	---	2,30%	---
					2	---	---	---	5,8%***
					3	---	---	0,00%	4,9%**
					4	---	---	0,2%*	0,00%
Demanes et al. [31]	298	7	6	42	1	---	---	---	---
		9,5	4	38	2	---	---	1%	10,00%
					3	---	---	---	3,00%
					4	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

TD – total dose, dawka całkowita, GU – genitourinary, odczyn ze strony układu moczowo-płciowego, GI – gastrointestinal, odczyn ze strony układu pokarmowego;

* dotyczy grupy także leczonej schematem EBRT + HDR; ** suma nagłego parcia na mocz i toksyczności stopnia 2 GU; *** dotyczy tylko pęcherza;

**** przed leczeniem IPSS 7, po 2 tygodniach po leczeniu wzrost do 12,2 i powrót do wartości 7 po 3 miesiącach, 7 pacjentów wymagało cewnikowania z powodu zatrzymania moczu, a u 3 pacjentów cewnik pozostał po 12 tygodniach

Trzeci stopień ostrego odczynu popromiennego z układu moczowego był obserwowany w przeanalizowanych badaniach od 2,8% [51] do 5,41% [35] (wspólnie z odbytnicą). Yoshioka i wsp. [35] analizowali grupę chorych łącznie z lokalnie zaawansowanym rakiem stercza (T1–T4) leczonych dawkami 48–54 Gy, co znacznie odbiega od zaleceń ABS z 2008 roku. Rozpad dużych guzów (T4) mógł ponadto wpłynąć na toksyczność leczenia. Późne odczyny trzeciego stopnia były obserwowane od 0% [31] do 5,6% [51].

Ostre odczyny popromienne układu moczowego stopnia pierwszego i drugiego, które można niwelować stosując leczenie zachowawcze, dotyczyły 80,9% chorych [51], w odbytnicy od 8,4% [51] do 71% [52]. Odczyny późne 2 stopnia wymagające leczenia zachowawczego dotyczyły od 5,8% [46] do 10% chorych [31]. W badaniu Yoshioka i wsp. (2006) wynik ten został przedstawiony razem z odczynami z odbytnicy i był obserwowany u około 10,8% leczonych w tym badaniu [35] (tab. 3).

W badaniu obserwacyjnym z ośrodków WBH i CET porównującym monoterapię HDR-BT stercza (n=248) z monoterapią LDR-BT (n=206) wykazano taką samą 5-letnią kontrolę biochemiczną w obu grupach oraz istotnie mniejszą toksyczność z układu pokarmowego i moczowego w grupie HDR-BT [31]. Nie zaobserwowano odczynów czwartego stopnia, zatrzymanie moczu w grupie leczonych metodą HDR wystąpiło u 8% i 3% w grupie leczonych metodą LDR-BT, drugi stopień odczynu odpowiednio u 21% i 23%. Są to wyniki porównywalne do wyników leczenia EBRT. W metaanalizie porównującej toksyczność dawki 68 Gy z dawką 78 Gy [53] wykazano toksyczność późną z odbytnicy stopnia drugiego i wyższym na poziomie odpowiednio 28,6% i 30%, jednakże w przypadku odczynów w stopniu 3 zależność ta wyglądała odpowiednio 2% do 10%.

W badaniu Martinez i wsp. [32] po 5-letniej obserwacji impotencja wystąpiła u 20% chorych leczonych HDR-BT i 30% LDR-BT. W samodzielnej EBRT (62–73,8 Gy) 287 pacjentów zgłaszało impotencję po 1, 20, 40 i 60 miesiącach od leczenia, co stanowiło odpowiednio 4%, 25%, 41%, 47%. W grupie osób po 70. roku życia leczonych EBRT 60,9%

chorych zachowało potencję po leczeniu, w grupie osób po radykalnej prostatektomii z oszczędzeniem pęczków nerwowych – 32,9% chorych. Podsumowując, w tym badaniu po EBRT potencja była zachowana u 71,3% i u 66,2% chorych po prostatektomii z oszczędzeniem pęczków nerwowych [31]. Wyniki te są gorsze od obserwowanych po HDR-BT i LDR-BT.

Wnioski

Brachyterapia HDR pełni ważną rolę w leczeniu raka gruczołu krokowego w leczeniu skojarzonym (EBRT + HDR). Samodzielna brachyterapia HDR jest stosowana od kilkunastu lat, a jej zalety dają pewną przewagę nad innymi metodami leczenia. Jest to metoda, która pozwala na zdeponowanie wysokiej dawki w bardzo szybki i dokładny sposób w unieruchomionym narzędziu, minimalizując napromienianie narządów sąsiednich, personelu i rodziny chorego. Samodzielna brachyterapia HDR jest kolejną opcją terapeutyczną, a przedstawione zestawienie wyników leczenia pokazuje bardzo dobrą skuteczność w grupie niskiego i pośredniego ryzyka raka gruczołu krokowego, nawet w pojedynczych przypadkach z grupy wysokiego ryzyka. Brak jest nadal wyników randomizowanych triali porównujących monoterapię HDR z innymi metodami leczenia (LDR-BT, prostatektomią i EBRT). Dawka całkowita i sposób frakcjonowania stosowane w monoterapii HDR powinny zostać ujednolicone na podstawie randomizowanych badań.

lek. med. **Wojciech Burchardt**

Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

dr hab. n. med. **Janusz Skowronek**

Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

dr n. med. **Jarosław Łyczek**

Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. Bronisława Markiewicza w Brzozowie

1. Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie (ostatnie wejście 15.12.2011 - <http://85.128.14.124/krn/>)
2. Jemal A, Bray F, Center MM i wsp. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
3. Bracarda S, de Cobelli O et al. Cancer of the prostate. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(3): 379-396.
4. Hsu I-C, Yamada Y, Vigneault E i wsp. American Brachytherapy Society Prostate High-Dose Rate Task Group." Retrieved 15-03-2010, 2010, from <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.
5. Kovacs G, Potter R, Tillmann L i wsp. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74(2): 137-148.
6. Mohler J, Bahnson RR, Boston B i wsp. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(2): 162-200.
7. Erickson BA, Demanes DJ, Ibbott GS i wsp. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the performance of High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2011; 79: 641-649.
8. Katz M S, Efsthathiou JA, D'Amico AV i wsp. The 'CaP Calculator': an online decision support tool for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105(10): 1417-1422.
9. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; Suppl 5: 129-133.
10. Thompson I, Thrasher JB, Aus G i wsp. Guidelines for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177(6): 2106-2131.
11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M i wsp. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.
12. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H i wsp. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1067-1070.
13. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K i wsp. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.
14. Talcott JA, Manola J, Clark JA i wsp. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3979-3986.
15. Jo Y, Junichi H, Tomohiro F i wsp. Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life. *BJU Int* 2005; 96(1): 43-47.
16. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F i wsp. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical

prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 421-432.

17. Halperin EC, Perez CA (eds). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology* 2008; 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.

18. Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P i wsp. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego. *Urologia Polska* 2007; 2: 5-11.

19. Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology*, Second Edition 2004, Chapter 45, 988-1000.

20. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA i wsp. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89(1): 135-141.

21. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J i wsp. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival following I-125 Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 376-381.

22. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I i wsp. Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 61-68.

23. Chicheł A. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - analiza zależności między czynnikami prognostycznymi a parametrami optymalizacyjnymi w obszarze leczonym i narządach krytycznych. *Zeszyty Naukowe Wielkopolskiego Centrum Onkologii* 2009; 6(3): 105-134.

24. Chicheł A, Kanikowski M, Skowronek J i wsp. Correlation between treatment plan parameters and particular prognostic factors in prostate cancer treated with high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) as a boost. *J Contemp Brachyther* 2009; 1: 11-17.

25. Seppenwoolde Y, Kolkman-Deurloo I-K, Sipkema D i wsp. HDR prostate monotherapy – Dosimetric effects of implant deformation due to posture change between TRUS- and CT-imaging. *Radiother Oncol* 2008; 86: 114-119.

26. Martin T, Baltas D, Kurek R i wsp. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 225-232.

27. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J i wsp. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1): 81-90.

28. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J i wsp. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2): 316-327.

29. Demanes DJ, Rodriguez RR, Altieri GA. High dose rate prostate brachytherapy: the California Endocurietherapy (CET) Method. *Radiother Oncol* 2000; 57: 289-296.

30. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L i wsp. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1306-1316.

31. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M i wsp. High-Dose-Rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1286-1292.

32. Martinez AA, Demanes J, Vargas C i wsp. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(5): 481-488.

33. Rogers L, Rogers LI. Extended followup of high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2010; 9(Suppl. 1): S55-S56.

34. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ i wsp. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80(1): 62-68.

35. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I i wsp. Monotherapeutic High-Dose-Rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 469-475.

36. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G i wsp. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 61-69.

37. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK i wsp. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1): 6-13.

38. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD i wsp. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 944-952.

39. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 444-452.
40. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i wsp. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1164-1172.
41. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K i wsp. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 675-681.
42. Corner C, Rojas AM, Bryant L i wsp. A Phase II Study Of High-Dose-Rate Afterloading Brachytherapy As Monotherapy For The Treatment Of Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 441-446.
43. Kucway R, Vicini F, Huang R i wsp. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 2002; 167(6): 2443-2447.
44. Corner C, Rojas AM, Bryant L i wsp. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 441-446.
45. Ghadjar P, Keller T, Rentsch CA i wsp. Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. *Brachytherapy* 2009; 8(1): 45-51.
46. Mark RJ, Anderson PJ. Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Early Stage Prostate Cancer: Median 8-Year Results in 301 Patients. *Brachytherapy* 2010; 9 (Suppl. 1): S76.
47. Garbaulet A, Potter R, Mazon JJ i wsp.: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Brussels, 2002, Chapter 20, 473-480.
48. Wronczewska A, Makarewicz R, Wronczewski A. Brachyterapia raka gruczołu krokowego. *Współ Onkol* 2000; 1: 33-36.
49. Kanikowski M, Skowronek J, Chicheł A. HDR brachytherapy of prostate cancer – two years experience in Greater Poland Cancer Centre. *J Contemp Brachyther* 2009; 1, 3: 137-144.
50. Chicheł A, Kanikowski M, Skowronek J. Vital role of volume and number of needles in HDR brachytherapy (HDR-BT) of prostate cancer. *J Contemp Brachyther* 2009; 1, 3: 145-150.
51. Blasko J, Ragde H, Grimm P: Transperineal ultrasound guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 137: 113-118.
52. Mantz CA, Nautiyal J, Awan A i wsp. Potency preservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer: impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique, and patient-related factors. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(4): 230-236.
53. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL i wsp. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4): 1019-1034.