

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Prostatos vėžio brachiterapijos veiksmingumo apžvalga

Arturas Inčiūra, Laimonas Jaruševičus, Kęstutis Vaičiūnas¹, Elona Juozaitytė
Kauno medicinos universiteto Onkologijos klinika, ¹Urologijos klinika

Raktažodžiai: prostatos vėžys, brachiterapija, I-125 sėklos.

Santrauka. Prostatos vėžiui gydyti plačiai naudojama ultragarsu reguliuojama transperininė brachiterapija. Be biocheminio atkryčio (be PSA padidėjimo) 10 metų išgyvenamumas po prostatos brachiterapijos – 80–90 proc. Ilgalaikiai stebėjimo rezultatai rodo, kad po brachiterapijos I-125 ar Pd-103 šaltiniais išgyvenamumas be PSA atkryčio dažnai yra geresnis nei po įprastos nuotolinės spindulinės terapijos ir panašus kaip po radikalios prostatektomijos. Dažniausiai naudojami dozimetrijos parametrai yra D90 (dozė, kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio, kuris apibrėžtas poimplantaciniuose kompiuterinės tomografijos vaizduose), V100 (priešinės liaukos tūris, 100 proc. apšvitinamas paskirtąja doze). Išgyvenamumas be PSA atkryčio koreliuoja su skiriamos dozės dydžiu. Geros prognozės pacientams 140–160 Gy D90 dozė yra pakankama, o blogesnės prognozės vėžiu sergantys pacientai turėtų būti gydomi didesnėmis nei 200 Gy dozėmis.

Po implantacijos dažniausia ankstyvoji komplikacija yra ūminė šlapimo retencija. Vėlyvosios urologinės spindulinės komplikacijos yra šlapimo nelaikymas ir šlaplės striktūra. Šlapimo nelaikymas yra retas, tačiau ši komplikacija yra dažnesnė tiems pacientams, kuriems dėl prostatos adenomos prieš sėklų implantavimą ar dėl šlaplės obstrukcijos prieš ar po implantavimo buvo atlikta transureterinė prostatos rezekcija. Tiesiosios žarnos spindulinės komplikacijos (proktitas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos) yra retos. Po brachiterapijos panašiai kaip po nuotolinės spindulinės terapijos, bet skirtingai nei po radikalios prostatektomijos išsaugojama ejakuliacija, potencija išlieka gera 50–85 proc., o pacientų lytinė funkcija ir jos kokybė yra išsaugojama.

Nuo 2007 m. liepos mėnesio pirmą kartą Lietuvoje ir Baltijos šalyse pradėta prostatos brachiterapija palaidomis I-125 sėklomis. I-125 brachiterapija buvo taikyta 150 geros prognozės ($\leq T2a$, Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10) pacientų. Apžvelgti klinikiniai tyrimai rodo, kad brachiterapija pastoviais jonizuojamosios spinduliuotės implantais yra geras neišplitusio prostatos vėžio gydymo būdas.

Įvadas

Norint sunaikinti prostatos naviką, daugeliu atvejų reikalinga didesnė nei 75 Gy dozė, kuri skiriama frakcijomis po 2 Gy penkis kartus per savaitę. Nepaisant šiuolaikinių nuotolinio spindulinio gydymo galimybių (konformali spindulinė terapija, moduluoto intensyvumo spindulinė terapija ir kt.), be sunkesnių spindulinių komplikacijų prostatą apšvitinti didesnėmis nei 80 Gy dozėmis yra neįmanoma. Prostatos vėžio brachiterapija pastoviais implantais galima realizuoti didesnę nei 100 Gy dozę (I-125 šaltiniais 145 Gy dozė yra tolygi 100 Gy dozei, skiriant ją po 2 Gy penkis kartus per savaitę) (1, 2). Prostatą apšvitinus tokia didele doze, tikimybė, kad navikas bus sunaikintas, lyginant su nuotoline spinduline terapija, yra žy-

miai didesnė. Prostatos brachiterapijai pastoviais implantais naudojami I-125 ir Pd-103 izotopai. Abu šie izotopai skildami išskiria fotoninę spinduliuotę, turinčią panašią energiją: I-125 – 27,4 keV, Pd-103 – 21 keV. Esminis skirtumas tarp šių izotopų yra skilimo pusperiodis: I-125 – 59,4 dienos, Pd-103 – 16,97 dienos. Pd-103 šaltinių, skirtų brachiterapijai, dozės galia yra didesnė (18–20 cGy/val.) nei I-125 (7 cGy/val.), todėl, norint pasiekti tą patį biologinį poveikį, Pd-103 dozė turi būti mažesnė – 115 Gy lyginant su I-125 (145 Gy). Šios dozės yra radiobiologiškai tolygios nuotolinės spindulinės terapijos 100–120 Gy dozėms (1, 2). Teoriškai didesnės dozės galios Pd-103 turėtų būti veiksmingesnis gydant šiuos navikus, kurie greičiau dalijasi, yra blogiau diferencijuoti, tuo tarpu

mažesnės dozės galios I-125 labiau tinkamas gydyti lėčiau besidalijantiems, geriau diferencijuotiems navikams. Tačiau *in vitro* prostatos vėžio potencialus dvigubėjimo laikas (angl. *potential doubling time*) yra pakankamai ilgas – daugiau nei 15 dienų, todėl gydymui tinka I-125 izotopas. Klinikiniais tyrimais nenustatyta, kad kuris nors iš šių izotopų būtų pranašesnis: dozimetrijos ir be biocheminio atkryčio (be PSA atkryčio) išgyvenamumo rezultatai nesiskiria. Dažniausiai izotopo parinkimą lemia jo kaina, todėl pasaulyje daugiausia vartojamas yra I-125 izotopas.

Prostatos vėžio nedidelės dozės galios brachiterapijos rezultatai

Šiuolaikinė prostatos vėžio brachiterapija pastoviais implantais – tai spindulinio gydymo būdas, kai prostata apšvitinama jonizuojamąja spinduliuote, iš prostatos per tarpvietę patalpintų I-125 ar Pd-103 šaltinių. Neatlikta nė vieno perspektyviojo atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo, kurio metu palyginti prostatos brachiterapijos, nuotolinės spindulinės terapijos ir radiklios prostatektomijos rezultatai. Kai toks tyrimas bus atliktas, atkreipiant dėmesį į labai ilgą trukmę iki ligos atkryčio, reikės labai daug metų, kol bus sukaupti be biocheminio atkryčio (be PSA padidėjimo) išgyvenamumo rezultatai. Šiuo metu publikuoti tik pavienių gydymo įstaigų retrospektyviųjų tyrimų rezultatai. Po prostatos brachiterapijos PSA (priešinės liaukos specifinis antigenas) neišnyksta kaip po prostatektomijos, praeina keleri metai, kol PSA rodmuo tampa mažiausias. Prostatos vėžio atkryčio kriterijai publikuotuose tyrimuose labai skiriasi. Skirtumas ypač ryškus tarp operuotų ir spinduline terapija gydytų pacientų. Seniau PSA atkrytis buvo nustatomas, kai PSA po gydymo padidėdavo daugiau kaip 0,1–0,4 ng/ml. Nuo 2000 m. biocheminiam PSA atkryčiui nustatyti buvo taikomi ASTRO (angl. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* – Amerikos terapinės radiologijos ir onkologijos draugija) kriterijais – trys iš eilės PSA padidėjimai po to, kai užfiksuotas mažiausias PSA rodmuo (*nadir*). Pastaraisiais metais prostatos vėžio biocheminio (PSA) atkryčio po spindulinės terapijos nustatymui taikomi Phoenix ASTRO ir RTOG (angl. *Radiation Therapy Oncology Group* – Radioterapinės onkologijos grupė) 2005 m. nustatyti kriterijai – PSA padidėjimas daugiau kaip 2 ng/ml po to, kai buvo užfiksuotas mažiausias PSA rodmuo (*nadir*). Didelės reikšmės PSA atkryčio nustatymui turi PSA laikino padidėjimo (šuolio) po spindulinės terapijos fenomenas: per pirmuosius trejus metus po I-125 ir Pd-103 sėklų implantacijos PSA gali padidėti nuo 0,2 iki 3 ng/ml., kuris vėliau savaime

sumažėja iki buvusio rodmenio. Tokio PSA padidėjimo priežastys neaiškios, bet manoma, kad tam įtakos turi postspinduliniai pokyčiai prostatos ląstelėse.

Po brachiterapijos išgyvenamumo rezultatai panašūs į rezultatus po radiklios prostatektomijos ar nuotolinės spindulinės terapijos. JAV ir Kanadoje pradėtas SPIRIT tyrimas (angl. *Surgical Prostatectomy vs Interstitial Radiation Intervention Trial*), kurio metu bus palyginti radiklios prostatektomijos ir brachiterapijos rezultatai. Į šį tyrimą numatyta įtraukti 2000 geros prognozės ligonių. Dėl ilgo pacientų stebėjimo po gydymo šio tyrimo rezultatai, jį pabaigus, dar daug metų nebus apibendrinti. Paskelbtus brachiterapijos, prostatektomijos ir nuotolinės spindulinės terapijos tyrimus sunku lyginti, nes pacientų prognozė labai skiriasi (skirtingas naviko dydis (T), diferenciacijos laipsnis (Gleason) bei PSA). D. G. Brachman ir kt. atliko retrospektyvųjį kohortinį tyrimą ir įrodė, koks gali būti klaidingas rezultatų interpretavimas neatsižvelgiant į gydytų pacientų prognozę. Tyrimo metu nustatyti panašūs brachiterapijos ir nuotolinės spindulinės terapijos visų pacientų išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai, tačiau brachiterapija gydytų pacientų navikai buvo labiau diferencijuoti, mažesnis buvo PSA. Pacientus sugrupavus pagal prognozę, paaiškėjo, kad pacientų, kurių PSA >10 ng/ml ar Gleason >6, nuotolinės spindulinės terapijos rezultatai yra geresni (3). Tai, kad skiriasi brachiterapijos ir kitų gydymo būdų rezultatai kiekvienos prognozinės grupės atvejais, nustatyta atlikus ir kitą retrospektyviąją kohortinę analizę. A. V. D'Amico ir kt. tyrimas parodė, kad, esant gerai prognozei (stadija T≤T2a, Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/ml), pacientų išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai po brachiterapijos, nuotolinės spindulinės terapijos ar radiklios prostatektomijos nesiskyrė. Tačiau, esant vidutinei (stadija ≤T2b, Gleason 7, PSA 10–20 ng/ml) ar blogai (stadija >T2b, Gleason 8–9, PSA >20 ng/ml) prognozei, išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai po brachiterapijos buvo blogesni, lyginant su radikalia prostatektomija ar nuotoline spinduline terapija (4). Šių dviejų tyrimų duomenų nepatvirtino naujesnių tyrimų duomenys, kurių metu aptikta, kad po brachiterapijos, nuotolinės spindulinės terapijos ar radiklios prostatektomijos išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai nesiskiria ne tik geros, bet vidutinės ir blogos prognozės navikų atvejais (5). P. A. Kupelian ir kt. lygino 1034 pacientų penkerių metų be biocheminio PSA atkryčio išgyvenamumo rezultatus po radiklios prostatektomijos, nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze, nuotolinės spindulinės terapijos ≤72 Gy doze, brachiterapijos pastoviaisiais implantais ir brachiterapijos su

nuotoline spinduline terapija. Penkerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio po radiklios prostatektomijos nustatytas 81 proc., po nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze – 51 proc., po nuotolinės spindulinės terapijos ≤72 Gy doze – 81 proc., po brachiterapijos pastoviaisiais implantais – 83 proc., po brachiterapijos su nuotoline spinduline terapija – 77 proc. Po septynerių metų išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai pasiskirstė atitinkamai – 76, 48, 81, 75 ir 77 proc. Kadangi nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze rezultatai buvo blogi, į tolesnę analizę ši gydymo grupė neįtraukta. Daugiaveiksnė analizė parodė, kad gydymo būdas nebuvo nepriklausomas išgyvenamumo be PSA atkryčio veiksnys ($p=0,95$). Išgyvenamumui be PSA atkryčio įtakos turėjo tik naviko diferenciacijos laipsnis ($p<0,001$) ir PSA kiekis ($p<0,001$) (6). C. G. Ramos ir kt. retrospektyviai palygino radiklios prostatektomijos ir transperininės brachiterapijos rezultatus. Septynerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio nesiskyrė: po radiklios

prostatektomijos – 84 proc., po brachiterapijos – 79 proc. (7).

Po brachiterapijos daugelis tyrimų parodė gerus penkerių metų išgyvenamumo rezultatus be biocheminio (PSA) atkryčio, kurie visų prognozinių grupių pacientams siekia 66–93 proc. (1 lentelė). Jau pasirodė publikacijų, kur aprašomi išgyvenamumo be biocheminio (PSA) atkryčio rezultatai praėjus daugiau metų po gydymo – 10–12 metų. Pirmasis 152 pacientų 10 metų stebėsenos tyrimas nustatė 66 proc. 10 metų išgyvenamumą be PSA atkryčio (5). Šie rezultatai buvo panašūs ir po 12 metų (7). Seattle tyrėjų grupė paskelbė 85 proc. 10 metų išgyvenamumą be PSA atkryčio 634 pacientų, kurie buvo gydyti vien I-125 ar Pd-103 brachiterapija (403 pacientai), ar brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija (231 pacientas) (18). Pacientus suskirsčius į prognozes grupes (gera prognozė – $T\leq T2a$, Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml, vidutinė prognozė – $T\leq T2b$, Gleason =7, PSA 10–20 ng/ml, bloga prognozė – $T>T2b$, Gleason 8–9, PSA

1 lentelė. Prostatos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais su (be) nuotoline spinduline terapija išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai

Autorius, metai	Stebėsenos mediana, mėn.	Izotopas ± nuotolinė ST (NST)	Pacientai, Nr.	Prognozė	Išgyvenamumas be PSA atkryčio, proc. (metai)
R. G. Dale, 1989 (2)	55	I-125 ar Pd-103	320	Visi ligoniai	80 (7)
D. G. Brachman, 2000 (3)	51,3	I-125 ar Pd-103	695	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	71 (5) 87 (5) 53 (5) 49 (5)
M. J. Zelefsky, 2000 (8)	48	I-125	248 146 85 17	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	71 (5) 88 (5) 77 (5) 38 (5)
H. Rahde, 1998 (9)	119	I-125 be ar su NST	152	Visi ligoniai	66 (10)
H. Ragde, 2000 (10)	122	I-125 su NST	219	Visi ligoniai	66 (12)
P. Grimm, 2001 (11)	52	I-125	125	Visi ligoniai	87 (10)
J. Joseph, 2004 (12)	31	I-125	667	Visi ligoniai	74,9 (5)
P. J. Prada, 2005 (13)	31	I-125	275	Visi ligoniai	99 (5)
S. J. Khaksar, 2006 (14)	45	I-125	300	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	93 (5) 96 (5) 89 (5) 93 (5)
T. Block, 2006 (15)	48,9	I-125	118	Gera	94,7 (5)
J. E. Sylvester, 2007 (16)	–	I-125 ar Pd-103 su NST	223	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	74 (15) 88 (15) 80 (15) 53 (15)
M. J. Zelefsky, 2007 (17)	63	I-125 ar Pd-103	2693	Visi ligoniai	93 (8)

>20 ng/ml), nustatyta, kad, blogėjant pacientų prognozei, išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai prastėja. J. Blasko duomenimis, esant gerai prognozei, penkerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio siekia 92 proc., esant vidutinei prognozei – 84 proc., esant blogai prognozei – 60 proc. Tyrimų duomenys rodo, kad brachiterapijos I-125 ar Pd-103 šaltiniais metodais yra tinkamiausias geros prognozės pacientams. Nors šiems pacientams radikali prostatektomijos, nuotolinės spindulinės terapijos ir brachiterapijos rezultatai yra panašūs, tačiau skiriasi komplikacijos. Prognozuojant ligonio gyvenimo trukmę, ilgesnę nei 10 metų, esant vienodai prostatos vėžio stadijai, komplikacijos, gydymo trukmė ir „komfortas“ bei paciento valia ir gydytojo rekomendacijos nulemia gydymo metodo (radikali prostatektomijos, nuotolinės spindulinės terapijos ar brachiterapijos) pasirinkimą.

Poimplantacinės dozimetrijos parametrų predikcinis vaidmuo biocheminei kontrolei (išgyvenamumui be PSA padidėjimo)

I-125 šaltinių implantavimo metu planuojant adatų ir šaltinių buvimo priešinėje liaukoje vietas bei izodozinio pasiskirstymo vertinimui visuomet naudojamos dozės-tūrio histogramos, kuriose grafiškai pateikiamas audinių tūris, apšvitinamas tam tikra doze, arba dozė, kuria apšvitinamas prostatos ar kitų greta esančių organų tūris. Svarbiausi parametrai yra D90 (dozė, kuria apšvitinama 90 proc. prostatos tūrio), V100 (prostatos tūris, 100 proc. apšvitinamas paskirtąja doze), šlaplės D30 (dozė, kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio), tiesiosios žarnos V100 (tiesiosios žarnos tūris, 100 proc. apšvitinamas skirtąja doze). Dar retropubinio šaltinių implantavimo laikais pastebėta, kad gydymo rezultatai koreliuoja su implantavimo kokybe. Amerikos brachiterapijos draugija (ABS, angl. *American Brachytherapy Society*) poimplantacinę dozimetriją rekomenduoja atlikti visiems pacientams, kuriems atliekama transperininė brachiterapija pastoviais šaltiniais. Poimplantacinė dozimetrija dažniausiai atliekama po sėklų implantavimo praėjus 1 mėn. Atlikus prostatos kompiuterinę tomografiją (KT), vaizdai perkeliama į planavimo kompiuterį, kur kiekviename KT vaizde apibrėžiamas prostatos, tiesiosios žarnos ir šlaplės kontūras, automatiškai surandamos sėklos ir apskaičiuojamas dozės pasiskirstymas. Kol kas nepakankamai aišku, kurie dozimetriniai parametrai (D80, D90, D100, V200, V150, V100, V90, V80) koreliuoja su pacientų išgyvenamumu ir turi būti tiriami poimplantacinės dozimetrijos metu. L. Potters ir kt. ištyrė 719 pacientų, kuriems buvo implantuoti I-125 (paskirta dozė – 145–

160 Gy) ir Pd-103 (paskirta dozė – 115–120 Gy) šaltiniai ir kuriems buvo ar nebuvo taikyta nuotolinė spindulinė terapija. 60 proc. tirtų ligonų prostatos vėžys buvo nečiuopiamas ir daugiau kaip 90 proc. pacientų naviko diferenciacija pagal Gleason buvo <8, o PSA mediana – 8,0 ng/ml. 34,8 proc. pacientų buvo taikytas neoadjuvantinis gydymas hormonais. Pacientų stebėsenos mediana po implantacijos – 30 mėn. (7–71 mėn.). Ketverių metų išgyvenamumo mediana be biocheminio atkryčio (PSA didėjimo, remiantis ASTRO) buvo 89,5 proc. Praėjus 2–3 savaitėms po implantacijos, atlikta poimplantacinė dozimetrija. Buvo tirta poimplantacinės dozimetrijos parametrų (D90, D100, V100) įtaka išgyvenamumui be biocheminio atkryčio. Išgyvenamumo rezultatai koreliavo su dozės, kuria apšvitintas 90 proc. prostatos tūris (D90), dydžiu. D90 >90 proc. atvejais, ketverių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio nustatytas 92,4 proc., o D90 <90 proc. – tik 80,4 proc. ($p=0,001$). Išgyvenamumas be biocheminio atkryčio palyginus D90 <90 proc. ir D90 >90 proc. grupes, reikšmingai skyrėsi po I-125 šaltinių implantavimo ($p=0,04$), po Pd-103 ($p=0,01$), vien brachiterapijos atvejais ($p=0,001$) kartu gydant hormonais ($p=0,005$) ir negydant hormonais ($p=0,001$). Išgyvenamumas be biocheminio atkryčio, lyginant D90 <90 proc. ir D90 >90 proc. grupes, nesisyrė ligonų grupės, gydytos nuotoline spinduline terapija ir brachiterapija ($p=0,15$). D100 ir V100 neturėjo įtakos išgyvenamumui be biocheminio atkryčio. Cox regresijos analizė atskleidė tik vieną predikcinį veiksnį, turintį įtakos nepakankamai D90 dozei (D90 <90 proc.) – didesnę nei 1,5 karto prostatos tūrio santykį kompiuterinės tomografijos ir ultragarsiniuose vaizduose (19). Panašius rezultatus pateikė R. G. Stock ir kt.: D90 >90 proc. atvejų, ketverių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio užfiksuotas 92,4 proc., o D90 <90 proc. – 68 proc. ($p=0,02$) (20). L. Potters ir kt. 883 pacientų dozės-atsako tyrimo rezultatų duomenimis, 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio – 79,1 proc. Daugiaveiksnė analizė atskleidė, kad svarbiausias išgyvenamumo be biocheminio atkryčio veiksnys yra D90 (21). K. Wallner ir kt. paskelbė rezultatus 115 nedidelės rizikos pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo gydyti I-125 ar Pd-103 brachiterapija. Poimplantacinė dozimetrija atlikta praėjus 2–4 val. po implantacijos. Pacientų stebėjimo mediana – 2,9 m. (2–4 metų). Pacientų, kurių D90 ≥ 100 proc., trejų metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio – 97 proc. buvo didesnis nei pacientų, kurių D90 <100 proc. – 80 proc. ($p=0,01$). Panašūs rezultatai gauti 100 proc. skirta doze apšvitinus prostatos tūrį (V100). V100 ≥ 90

proc. atvejais, trejų metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gautas 97 proc., V100 <90 proc. – 87 proc. ($p=0,01$) (22). Toks pat dozės poveikis nustatytas tiriant kiekvieną izotopą atskirai. Apibendrinus publikuotų poimplantacinės dozimetrijos tyrimų duomenis, galima teigti, kad egzistuoja tiesioginis ryšys tarp dozimetrijos parametrų ir klinikinio atsako. Nors tyrimų duomenys kiek skiriasi, tačiau prostatos D90 >90 proc., V100 >100 proc. gali būti kokybiško implantavimo kriterijai.

Prostatos vėžys 20 a. septintąjį ir aštuntąjį dešimtmetį buvo gydomas atvirosios retropubinės operacijos metu implantuojant I-125 šaltinius, tačiau gydymo rezultatai nebuvo geri. Devintąjį dešimtmetį pradėta taikyti transperinė, transrektiniu ultragarsu kontroliuojama I-125, o vėliau ir Pd-103 šaltinių implantacija. Iki pastarojo dešimtmečio nebuvo žinoma, kuriai ligonių grupei šis gydymo būdas yra tinkamas, nei kokia turi būti optimali dozė. Dozės-atsako tyrimais, kuriuose buvo tiriama išgyvenamumo be biocheminio (PSA) ligos atkryčio rezultatų priklausomybė nuo brachiterapijos dozės, atsakyta į klausimą, kokia turi būti brachiterapijos pastoviaisiais implantais dozė. R. G. Stock ir kt. iš Mount Sinai ligoninės Niujorke pirmieji 1998 m. paskelbė klinikinio gydymo ir atsako priklausomybės nuo brachiterapijos I-125 šaltiniais dozės rezultatus. Tirti 134 pacientai, gydyti vien I-125 brachiterapija be nuotolinės spindulinės terapijos ir be hormonų. Pacientų stebėsenos po gydymo mediana – 32 mėn. (12–74 mėn.). Šie autoriai tyrė išgyvenamumo be biocheminio atkryčio (be PSA atkryčio) rezultatų priklausomybę nuo poimplantacinės dozimetrijos, atliktos praėjus 1 mėn. po gydymo, nustatyto D90 dozės dydžio. Visų pacientų D90 mediana – 140,8 Gy (26,8–256,3 Gy). Nustatyta, kad didėjant D90 dozei, gerėja išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai. D90 >140 Gy atvejais ketverių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio gautas 92 proc., o D90 <140 Gy – tik 68 proc. ($p=0,02$). Suskirsčius pacientus pagal PSA dydį, nustatyta, kad dozės dydis turėjo įtakos tik blogos prognozės (PSA >10 ng/ml) pacientų išgyvenamumui be PSA atkryčio. PSA >10 ng/ml atvejais, esant D90 >140 Gy, ketverių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio – 100 proc., o D90 <140 Gy – tik 51 proc. ($p=0,009$). Geros prognozės pacientams (PSA <10 ng/ml) dozės didėjimas nelėmė geresnių gydymo rezultatų: esant D90 >140 Gy, ketverių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio gautas 88 proc., o D90 <140 Gy – 82 proc. ($p=0,29$) (20). Mount Sinai grupė 2003 m. paskelbė atnaujintus ir papildytus to paties tyrimo ilgesnės stebėsenos rezultatus. 243 ligoniai buvo gydyti vien I-125 ir Pd-103

brachiterapija. Stebėjimo mediana – 75 mėn. Dauguma navikų (78 proc.) buvo gerai diferencijuoti (Gleason ≤6). 90 proc. ligonių prieš gydymą PSA buvo <20 ng/ml. 60 proc. ligonių 6 mėn. buvo gydyti hormonais, tačiau nė vienam netaikyta nuotolinė spindulinė terapija. Esant D90 >140 Gy (145 ligoniai), aštuonerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio gautas 82 proc., o D90 <140 Gy (98 ligoniai) – 68 proc. ($p=0,007$). Geros prognozės pacientų (stadija <T2b, PSA <10 ng/ml, Gleason <7) aštuonerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio gautas 82 proc., blogos prognozės (stadija >T2b, PSA >10 ng/ml, Gleason >7) – 75 proc. ($p=0,02$) (23). Naujausius 3928 brachiterapija šešiuose centruose gydytų pacientų duomenis Mount Sinai tyrėjai paskelbė 2007 m. Ligonų PSA vidurkis – 8,9 ng/ml. I-125 buvo gydyta 58 proc. ligonių, Pd-103 – 42 proc. Nuotolinė spindulinė terapija taikyta 22,5 proc. ligonių. Pacientai pagal ligos prognozę buvo suskirstyti į geros, vidutinės ir blogos prognozės, o pagal D90 dozę – <140 Gy, 140–200 Gy ir >200 Gy. 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio pagal ASTRO apibrėžimą gautas 79,2 proc., pagal Phoenix – 70 proc. 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus nedidelės rizikos pacientų grupės buvo 84,1 ir 78,1 proc., vidutinės rizikos – 76,8 ir 63,6 proc., blogos prognozės – 64,4 ir 58,2 proc. ($p=0,0001$). Dozės dydis koreliavo su gydymo rezultatais: 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus D90 <140 Gy doze gydytos grupės gautas 56,1 ir 41,4 proc., D90 140–200 Gy – 80 ir 77,9 proc., D90 >200 Gy – 91,1 ir 82,9 proc. ($p<0,0001$). Šio tyrimo duomenys skyrėsi nuo publikuotų anksčiau tuo, kad išgyvenamumo rezultatai koreliavo su didesne doze ne tik blogos ir vidutinės rizikos grupės pacientų, bet ir nedidelės rizikos grupės. Nedidelę riziką turinčių pacientų 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio D90 <140 Gy doze gydytų gautas 69,8 ir 49,8 proc., D90 140–200 Gy – 86 ir 85,2 proc., D90 >200 Gy – 88,1 ir 88,3 proc. ($p<0,0001$). Vidutinę riziką turinčių pacientų 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio D90 <140 Gy doze gydytų gautas 52,9 ir 23,1 proc., D90 – 140–200 Gy – 74,1 ir 77,7 proc., D90 >200 Gy – 94,3 ir 88,8 proc. ($p<0,0001$). Didelę riziką turinčių pacientų 10 metų išgyvenamumas be PSA atkryčio D90 <140 Gy doze gydytų gautas 19,2 ir 41,7 proc., D90 – 140–200 Gy – 61,8 ir 53,2 proc., D90 >200 Gy – 90 ir 69,6 proc. ($p<0,0001$) (24). Šis tyrimas parodė, kad nedidelės rizikos grupės pacientams <140 Gy dozė yra pakankama biocheminei PSA kontrolei, tačiau blogos rizikos pacientai turėtų būti gydomi lygia ar didesne nei

200 Gy doze. R. G. Stock ir kt. nustatė teigiamų prostatos biopsijų priklausomybę nuo dozės dydžio (atlikus poimplantacinę dozimetriją). Autoriai tyrė 455 geros prognozės pacientus (T1-2, Gleason 2-6), gydytus I-125 brachiterapija. Poimplantacinės dozimetrijos metu nustatyta D90 dozė buvo suskirstyta į <140 Gy, 140–160 Gy, 160–180 Gy ir >180 Gy grupes. Penkerių metų išgyvenamumas be PSA atkryčio D90 <140 Gy grupės buvo 68 proc., D90 – 140–160 Gy – 97 proc., D90 – 160–180 Gy – 98 proc., D90 >180 Gy – 95 proc. ($p < 0,0025$). Didesnė nei 140 Gy doze gydytų ligonių išgyvenamumo (96 proc.) be atkryčio rezultatai geresni nei gydytų mažesne nei 140 Gy doze (68 proc.) ($p = 0,0002$). Daugiaveiksni analizė atskleidė reikšmingiausią išgyvenamumo be PSA atkryčio veiksnį – dozės dydį. Po gydymo praėjus dvejiems metams, visiems gydytiems pacientams, nepriklausomai nuo PSA, buvo atliekamos priešinės liaukos biopsijos. Navikas biopsinėje medžiagoje D90 <140 Gy atvejais buvo aptiktas 23 proc. pacientų D90 – 140–160 Gy – 21 proc., D90 – 160–180 Gy – 10 proc., D90 >180 Gy – 8 proc. ($p < 0,0025$). Didesnė nei 160 Gy doze gydytiems ligoniams teigiami biopsijos rezultatai aptikti rečiau (9 proc.) nei gydytiems mažesne nei 160 Gy doze (22 proc.) ($p = 0,005$) (25). J. Kao ir kt. nustatė gerą 643 pacientų penkerių metų išgyvenamumą be biocheminio atkryčio (pagal *Phoenix* sutarimą) gydant didesnėmis nei 180 Gy D90 dozėmis: geros prognozės pacientų – 97,3 proc., vidutinės ir blogos prognozės – 92,8 proc. Po gydymo navikas prostatos biopsinėje medžiagoje aptiktas 4,1 proc. pacientų (26). Dozės atsako tyrimais nustatyta, kad didesnė biologiškai efektyvi dozė susijusi su geresniais išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatais ir mažesniu teigiamų priešinės liaukos biopsijų skaičiumi. Didesnė dozė turi įtakos geresniems visų prognozinų grupių pacientų gydymo rezultatams. 140–160 Gy dozės pakanka geros prognozės pacientų gydymui, tačiau blogesnės prognozės pacientai turi būti gydomi didesnėmis nei 200 Gy dozėmis.

I-125 brachiterapijos komplikacijos

Šlaplės pažeidimas

Po brachiterapijos pastoviais implantais visi pacientai patiria šlapinimosi sutrikimų. Dauguma šlapinimosi sutrikimų būna lengvi, tačiau 10 proc. (2–35 proc.) pacientų atsiranda šlapimo retencija (27). Pirmosiomis dienomis po implantacijos būna dažnas, imperatyvus, skausmingas, šlapinimasis naktį, obstrukcijos bei retencijos simptomai. To priežastis – priešinės liaukos traumavimas duriant adata: hematoma, potrauminis uždegimas, šlaplės ir šlapimo pūslės

mechaninis pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimų klinika labiausiai ryški pirmąją dieną po implantacijos. Vėliau, per kelias dienas slūgstant poimplantacinei edemai ir mažėjant uždegimui, per 1–3 mėn. šlapinimosi sutrikimai praeina savaime (28). TPSS (tarptautinė prostatos simptomų skalė) balų skaičius per pirmąsias savaites padidėja dukart, vėliau, per 3 mėn., normalizuojasi iki pradinio lygio (29). Norint palengvinti obstrukcijos simptomus, pirmaisiais mėnesiais po implantacijos pacientams dažnai skiriama α blokatorių. (28). Antroji šlapinimosi sutrikimų banga (mažiau ryški nei pirmoji) prasideda po 1–2 mėn., kai būna išspinduliuota didžioji dalis jonizuojamosios spinduliuotės (I-125 izotopo skilimo pusperiodis yra 60 dienų, Pd-103 – 17 d.). Šlapinimosi sutrikimų priežastis – spindulinis šlaplės, šlapimo pūslės gleivinės bei šlaplės sfinkterių pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimai dažniausiai būna neryškūs (G1-2 – pirmojo ir antrojo laipsnio), tačiau 1–20 proc. pacientų atsiranda ryškių G3 ir G4 spindulinių reakcijų.

Šlapimo retencija po prostatos brachiterapijos nėra reta – siekia 5 proc. Šlapimo susilaikymo dažnis priklauso nuo šlapinimosi sutrikimo laipsnio iki brachiterapijos: iki gydymo TPSS balų skaičiui esant <10, šlapimo retencijos būna 2 proc. pacientų, tačiau TPSS esant >20, retencijos rizika padidėja iki 29 proc. Esant didesnėms nei 50 cm³ priešinėms liaukoms, retencijos atsiradimo rizika yra didesnė nei esant mažesnėms prostatoms (29). Didesnių prostatų atvejais implantuojama daugiau šaltinių, kurių bendrasis indėlis šlaplės apšvitai yra didesnis nei mažų prostatų atvejais, todėl spindulinių šlaplės komplikacijų būna daugiau. Susilaikius šlapimui, pacientai gydomi trumpalaikėmis kateterizacijomis ir po kelių savaičių šlapinimasis normalizuojasi arba atliekama cistostoma.

Kuo didesnė skiriama dozė prostatoms, tuo šlaplės ir tiesiosios žarnos pažeidimo rizika turėtų būti didesnė, tačiau skirtingai nuo nuotolinės spindulinės terapijos prostatos brachiterapijos metu įmanoma didinti dozę, išsaugojant šlaplę ir tiesiąją žarną nuo per didelės apšvitos. Kao J. ir kt. didesnė nei 180 Gy D90 dozė apšvitintiems pacientams šlapimo retenciją aptiko 10,7 proc. pacientų, o G2 ir didesnio laipsnio kraujavimą iš tiesiosios žarnos – 11,5 proc. (26). Atlikę veiksmų, turinčių įtakos šlapinimosi sutrikimams, tyrimą, K. Wallner ir kt. nustatė ryšį tarp vėlyvųjų spindulinių šlaplės komplikacijų ir dozės šlaplėje, tačiau tik tuo atveju, kai dozė šlaplėje buvo labai didelė (>250 proc. paskirtosios dozės) (30). M. Neill ir kt., tirdami šlapimo retencijos priklausomybę nuo dozės šlaplėje, šią padalijo į tris dalis: viršutinę, vidurinę ir apatinę. Didžiausia ir vidutinė dozė šlaplės viršutinėje

dalyje buvo 168 ir 147 Gy, vidurinėje (prostatinėje) dalyje – 192 ir 181 Gy, apatinėje (viršūninėje) dalyje – 201 ir 192 Gy. Šlaplės segmentų dozimetriniai parametrai neturėjo įtakos pospindulinių obstrukcinių šlaplės pokyčių dažniui bei intensyvumui. Nustatyta, kad šlaplės pažeidimui įtakos turi iki implantacijos buvęs prostatos tūris ir buvusi šlapinimosi funkcija (TPSS). Po gydymo šlapimo pūslės kateterizavimo prireikė 12,8 proc. ligonių. Pacientų kateterizavimą lėmė prostatos dydis ($p<0,001$) ir šlaplės 150 proc. doze apšvitinto tūrio dydis (V150) ($p=0,004$). Ryškesnis šlapinimosi (TPSS balų suma) pablogėjimas po 1 mėn. priklausė nuo didesnės TPSS balų sumos, buvusios prieš gydymą ($p<0,001$), didesnio prostatos tūrio ($p=0,012$) ir (nors tai ir kontraversiška) nuo mažesnių šlaplės D30 dozių ($p=0,003$) (31). Norint išvengti šlapimo retencijos, autoriai rekomenduoja stengtis implantaciją atlikti taip, kad dozė šlaplėje būtų kiek įmanoma mažesnė, be to, brachiterapijai pastoviais šaltiniais atrinkti tuos pacientus, kurie neturi sunkesnių šlapinimosi sutrikimų (TPSS balų suma yra nedidelė). S. G. Williams ir kt. duomenimis, ūminė šlapimo retencija nustatyta 19,7 proc. gydytų pacientų. Šlapimo retencijos atsiradimo mediana – 4 dienos. TPSS balų skaičiaus mediana prieš implantavimą buvo 4, po 3 mėn. – 16. TPSS balų sumos mediana tapo tokia kaip iki implantacijos po 15 mėn. Nustatyta, jog šlapimo retencijos atsiradimą sąlygojo prieš implantaciją buvęs šlapimo tėkmės greitis: po implantavimo esant šlapimo retencijai, prieš procedūrą šlapimo tėkmės greičio mediana buvo 16 ml/sek., nesant retencijos – 19,5 ml/sek. ($p=0,005$). Daugiaveiksnė analizė parodė, kad šlapimo retencijos atsiradimas priklausė nuo šlapimo tėkmės greičio iki implantacijos bei nuo sėklų skaičiaus implantuotų prostatos pagrinde – kuo daugiau sėklų, tuo dažnesnė retencija. Tai, kad implantuotų sėklų skaičius anatominiam prostatos pagrinde turėjo įtakos šlapimo retencijai, galima paaiškinti ne šlaplės, bet šlapimo pūslės pagrindo didesne apšvita (32). R. G. Stock ir N. N. Stone tirtų 276 pacientų, gydytų I-125 implantais, stebėjimo mediana – 34 mėn. (18–108 mėn.). Lėtinis šlapimo takų pažeidimas buvo įvertinamas lyginant TPSS prieš gydymą su paskiausiai atliktu IPSS. Autoriai nustatė TPSS padidėjimą po gydymo tiems pacientams, kurie buvo apšvitinti didesnėmis dozėmis ($D90>180$ Gy) (33).

Daugelyje literatūros šaltinių pateikiamas labai nedidelis šlapimo nelaikymo procentas (<1 proc.), tačiau didelės „Medicare“ populiacijos tyrimo duomenys rodo didesnę šlapimo nelaikymo skaičių – 6,6 proc. (34). Po radikalių prostatektomijų dalinis šlapimo nelaikymas siekia iki 34 proc., tačiau po prostatos brachi-

terapijos šlapimo nelaikymas, jei prieš tai nebuvo atlikta transureterinės rezekcijos, yra retas – tik 1 proc. Šlapimo nelaikymo priežastys nėra aiškios. Šlapimo nelaikymą gali sukelti prostatinės šlaplės dalies pospindulinis pažeidimas ir nekrozė, tačiau logiškesnis paaiškinimas – tai spinduliuotės sukelta išorinio šlaplės rauko atonija, kurią bando kompensuoti šlapimo pūslės kaklelis ir išorinis raukas. T. L. McEvee ir kt. duomenimis, predikciniai inkontinencijos veiksniai po I-125 brachiterapijos yra dozė šlaplėje (šlaplės D90) ir prieš implantaciją buvęs PSA kiekis (35). 153 ligoniai buvo gydyti I-125 brachiterapija (D90 145 Gy doze): G1 šlapinimosi sutrikimai diagnozuoti 26 proc. pacientų, G2 – 5 proc., G3 šlapinimosi sutrikimų nebuvo nė vienam pacientui. Tiems, kuriems nebuvo šlapinimosi sutrikimų, šlaplės D10 (dozė, kuria apšvitinta 10 proc. šlaplės tūrio poimplantacinės dozimetrijos metu) buvo 314 ± 78 Gy, esant G1 ir G2 šlapinimosi sutrikimų, D10 dozė buvo didesnė – 394 ± 147 Gy ($p=0,002$). Šlapimo nelaikymo atvejų skaičius dukart didesnis, kai D10 dozė padidėja iki 450 Gy. Nesant šlapimo nelaikymo, prieš implantavimą TPSS balų suma sudaro $6,6\pm 4,5$, esant G1 ir G2 šlapimo nelaikymui – $10,0\pm 6,4$ ($p=0,003$). Ryškus inkontinencijos padidėjimas nustatytas tais atvejais, kai prieš gydymą TPSS suma buvo didesnė nei 15. Tyrimo duomenimis, šlapimo nelaikymas nepriklausė nei nuo prostatos tūrio ($p=0,083$), nei nuo šaltinių aktyvumo ($p=0,89$), nei nuo adatų skaičiaus ($p=0,36$).

Po prostatos brachiterapijos pastoviais implantais retai atsirandanti komplikacija – šlaplės striktūra, kurios dažnis – 0–12 proc. M. J. Zelefsky ir kt. duomenimis, šlaplės striktūra, praėjus penkeriems metams po gydymo, atsirado 10 proc. ligonių, striktūros atsiradimo laiko mediana – 18 mėn. (8). Striktūra beveik visuomet atsiranda bulbomembraninėje šlaplės dalyje. Duomenų apie šlaplės striktūrą publikuota nedaug, bet nustatyta, kad šlaplės striktūros atsiradimas priklauso nuo dozės dydžio. G. S. Merrick ir kt., atlikę poimplantacinę dozimetriją, nustatė, kad šlaplės striktūros atsiradimas susijęs su didelės dozės sritimis prostate, doze membraninėje šlaplės dalyje ir doze, esančia 20 mm žemiau prostatos viršūnės (36).

Šlapinimosi sutrikimams įtakos turi prostatos dydis (>50 – 60 cm) šaltinių implantacijos metu, gerybinės prostatos hipertrofijos simptomai. Daug ryškių spindulinių komplikacijų (25 proc.) atsiranda tiems pacientams, kuriems anksčiau dėl prostatos hiperplazijos buvo atlikta transuretrinė priešinės liaukos rezekcija. Po rezekcijos pakinta šlaplės padėtis ir forma, todėl ši apšvitinama žymiai didesnėmis dozėmis nei be

rezekcijos. Šlapinimosi sutrikimų dažnis po prostatos brachiterapijos pastoviaisiais implantais pateikiamas 2 lentelėje.

Tiesiosios žarnos pažeidimas

Tiesiosios žarnos spindulinės komplikacijos po prostatos brachiterapijos pastoviaisiais implantais yra retos: nežymus kraujavimas ar proktitas būna iki 10 proc. pacientų, o tiesiosios žarnos fistulės ypač retos. Tiesiosios žarnos komplikacijos dažnesnės pacientams, gydytiems brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija (9 proc.) nei vien brachiterapija (2 proc.). Vien po brachiterapijos G1 (pagal RTOG) spindulinių komplikacijų randasi 8,9 proc. ligonių, G2 – 6,5 proc., G3 – 0,4 proc. Po gydymo brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija tiesiosios žarnos komplikacijos aptinkamos kiek dažniau: G1 spindulinių komplikacijų atsiranda 10,5 proc. ligonių, G2 – 7,1 proc., G3 – 0,7 proc. (41). Tiesiosios žarnos pažeidimas pateikiamas 3 lentelėje.

Siekiant nustatyti veiksnius, turinčius įtakos tiesiosios žarnos pažeidimui, buvo tiriami įvairūs su pacientu ir naviku susiję veiksniai. Pasirodė, kad skirtingai nei šlaplės atveju tik vienas veiksnys – dozė tiesiojoje žarnoje yra susijęs su spinduliniu tiesiosios žarnos pažeidimu. K. Wallner ir kt. tyrė dozes, kuriomis buvo apšvitinama priekinė tiesiosios žarnos sienelė ir nustatė, kad tiesiosios žarnos pažeidimas tiesiogiai priklauso nuo tiesiosios žarnos apšvitos do-

zių. Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas G1 ir G2 tiesiosios žarnos pažeidimas, apšvitinto 100 proc. prostatai (V100) skirta dozė tiesiosios žarnos tūrio mediana buvo 17 mm³, o kuriems tiesiosios žarnos pažeidimo nebuvo – tik 11 mm³ (36). G. S. Merrick ir kt. 45 pacientams, gydytiems I-125 ar Pd-103 brachiterapija su (be) nuotoline spinduline terapija, atliko tikslią tiesiosios žarnos dozimetriją. Nedidelio laipsnio spindulinis proktitas atsirado 9 proc. pacientų. Nors nedidelis tirtų pacientų skaičius ir komplikacijų procentas yra silpnoji šio tyrimo pusė, tačiau, remiantis autorių tyrimo duomenimis, galima padaryti išvadą, kad norint išvengti spindulinio tiesiosios žarnos pažeidimo, 100 proc. skiriamos dozės apšvitinamas tiesiosios žarnos gleivinės ilgis neturi viršyti 10 mm., o 120 proc. skiriamos dozės apšvitinamas tiesiosios žarnos gleivinės ilgis neturi viršyti 5 mm (42). Mount Sinai tyrėjų grupė taip pat nustatė, kad G2 proktito dažnis yra susijęs su tiesiosios žarnos tūriu, kuris apšvitinamas skirta dozė (V100). Autorių duomenimis, V100 esant ≤0,8 cm³, spindulinio G2 proktito išvis nebuvo (0 proc.) nė vienam ligoniui, tačiau šis dažnėjęs didėjant tiesiosios žarnos apšvitinamam tūriui – esant V100 >2,3 cm³, spindulinis G2 proktitas nustatytas 25,5 proc. pacientų (43).

Reizumuojant galima teigti, kad po prostatos brachiterapijos pastoviaisiais implantais tiesiosios žarnos spindulinis pažeidimas atsiranda retai, šio pažeidimo priežastis – didelė tiesiosios žarnos apšvitos dozė.

2 lentelė. Šlapinimosi sutrikimai po prostatos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais

Autorius	Šlapimo retencija, proc.	G2 šlapinimosi sutrikimai, proc.	G3 šlapinimosi sutrikimai, proc.
D. Brown ir kt. (29)	37	6	6
N. Lee ir kt. (37)	Nenurodyta	Nenurodyta	12
S. H. Stokes ir kt. (38)	23	8	Nenurodyta
M. R. Storey ir kt. (39)	Nenurodyta	Nenurodyta	11
M. J. Zelefsky ir kt. (8)	55	3	3
T. L. McElevan, et al. (35)	Nenurodyta	5	0
S. G. Williams ir kt. (32)	19,7	Nenurodyta	Nenurodyta
D. Bottomley ir kt. (40)	14,5	Nenurodyta	Nenurodyta
J. Kao ir kt. (26)	10,7	Nenurodyta	Nenurodyta

3 lentelė. Tiesiosios žarnos komplikacijos po prostatos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais

Autorius	Kraujavimas, proc.	Išopėjimas, proc.	Fistulė, proc.	Kolostomija, proc.
R. M. Benoit ir kt. (34)	Nenurodyta	1	1,8	0,7
G. S. Merrick ir kt. (28)	9	0	0	0
M. J. Zelefsky ir kt. (8)	9	0,4	0,4	0,4
K. M. Snyder ir kt. (43)	10	0	0	0

Erekcijos sutrikimai

Po brachiterapijos, kaip ir po nuotolinės spindulinės terapijos, skirtingai nei po chirurginio gydymo erekcijos sutrikimai būna reti: 50–85 proc. gydytų pacientų neturi erekcijos sutrikimų. Pradėjus taikyti prostatos brachiterapiją, atrodė, kad erekcijos sutrikimų dažnis yra mažas (iki 10 proc.), tačiau vėliau, praėjus daugiau laiko, nustatyta, kad penkerių metų erekcijos sutrikimų dažnis siekia 40–50 proc. D. Bottomley ir kt. duomenimis, iš 667 vien I-125 brachiterapiją gydytų pacientų prieš implantaciją erekcijos sutrikimų visiškai neturėjo 402 (77,2 proc.), po gydymo – 32,4 proc. (40). Daugeliui pacientų lytinio gyvenimo kokybė ir funkcija būna gera. Atlikta nedaug tyrimų, kurių metu būtų tirta lytinė funkcija praėjus daugiau metų po gydymo. Erekcijos sutrikimų dažnis po brachiterapijos yra panašus kaip po nervus išsaugojančios prostatektomijos. Tačiau brachiterapiją taikant kartu su nuotoline spinduline terapija skiriant gydymą hormonais, erekcijos sutrikimų dažnis išauga iki 50 proc.

Priešinės liaukos brachiterapijos sąlygoto erekcijos funkcijos sutrikimo fiziologinis mechanizmas kol kas neaiškus. Daugiausia tirtos dvi struktūros, galinčios sąlygoti erekcijos sutrikimus: neurovaskuliniai pluoštai, esantys už priešinės liaukos šonine-užpakaline kryptimi, ir varpos stormuo. Du klinikiniai tyrimai, kurių metu tirtas erekcijos sutrikimų dažnis, priklausomai nuo neurovaskulinių pluoštų apšvitinimo dozių, neįrodė, kad šių pluoštų apšvitinimas didesnėmis dozėmis lemtų didesnius erekcijos sutrikimus (44, 45). Varpos stormens apšvitinimo įtaka erekcijos sutrikimams yra kontraversiška. G. S. Merrick ir kt. nustatė, kad lytinės funkcijos sutrikimų turinčių pacientų varpos stormuo ir kojytės buvo apšvitinti didesnėmis dozėmis nei šių sutrikimų neturinčių pacientų (44). Remdamiesi tyrimo duomenimis, autoriai nerekomenduoja 50 proc. varpos stormens apšvitinti didesne nei 40 proc. skirtos dozės. R. A. Kitley ir kt., priešingai nei minėto tyrimo autoriai, neaptiko, kad varpos stormens ar neurovaskulinių pluoštų didesnės apšvitos dozės būtų susijusios su erekcijos sutrikimais (45).

Lytinė vyrų potencija po brachiterapijos pastoviais implantais priklauso nuo potencijos būklės iki brachiterapijos. R. G. Stock ir kt. įvertino 416 pacientų lytinės funkcijos rezultatus po I-125 ir Pd-103 brachiterapijos. Erekcijos sutrikimų įvertinimas: G0 – visiškai neįmanoma atlikti lytinio akto, G1 – erekcija yra, tačiau nepakankama lytiniam aktui, G2 – erekcija pakankama lytiniam aktui, tačiau neoptimali, G3 – visiškai normali erekcija. Iki brachiterapijos turėję gerą lytinę funkciją ($\geq G3$) pacientai po brachiterapijos

erekcijos sutrikimų turėjo mažiau: nesutrikusi potencija po trejų metų buvo 79 proc., po 6 metų – 59 proc. pacientų. Prieš brachiterapiją esant potencijos sutrikimų ($\geq G2$), nesutrikusi potencija po trejų metų buvo 64 proc., po šešerių metų – 30 proc. pacientų. Vienveiksne ir daugiaveiksne analize nustatyti tik du veiksniai, turintys įtakos dažnesniems erekcijos sutrikimams: priešinės liaukos dozė ($D90 > 160$ Gy) ir prieš brachiterapiją buvusi blogesnė lytinė funkcija ($\geq G2$) (35). J. A. Cesaretti ir kt. 223 pacientus po brachiterapijos stebėjo nuo 7 iki 14 metų (mediana – 8,2 metų). Tyrimo duomenimis, erekcijos sutrikimams įtakos turėjo ligonių amžius ir lytinė funkcija iki implantacijos. Erekcijos sutrikimų neturėjo 92 proc. 50–60 metų vyrų, 60–70 metų – 64 proc., 70–80 metų – 58 proc. ($p=0,01$). Autoriai teigia, kad jaunesni nei 60 metų vyrai, neturintys ryškesnių potencijos sutrikimų iki brachiterapijos, turi labai didelę ilgalaikio geros lytinės funkcijos išsaugojimo tikimybę (46).

Apibendrinimas

2007 m. Kauno medicinos universiteto Onkologijos klinikoje pirmą kartą Lietuvoje ir Baltijos šalyse buvo pradėta transperininė endorektiniu ultragarsu kontroliuojama prostatos brachiterapija I-125 šaltiniais. Po implantavimo praėjus 1 mėn., atliekama priešinės liaukos kompiuterinė tomografija ir poimplantacinė dozimetrija. Apžvelgus literatūrą apie prostatos brachiterapijos pastoviais šaltiniais metodiką ir rezultatus, galima teigti, kad transperininis pastoviųjų jonizuojamosios spinduliuotės šaltinių implantavimo būdas yra tinkamas skirti didelei (didesnei nei nuotolinės spindulinės terapijos) dozei. Naudojant šį būdą, galima apsaugoti šalia esančią tiesiąją žarną, šlapimo pūslę bei šlaplę nuo per didelės apšvitos. Dozės – atsako tyrimai atskleidė, kad, didėjant D90 dozei nuo <140 Gy iki >200 Gy, gerėja išgyvenamumas be atkryčio rezultatai ir mažesnei pacientų daliai po gydymo atliktose prostatos biopsijose aptinkamas naviko ataugimas. Geros prognozės pacientams (stadija $\leq T2a$, naviko diferenciacija pagal Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml) yra pakankama 140–160 Gy D90 dozė, o blogesnės prognozės vėžiu sergantys pacientai turėtų būti gydomi didesnėmis dozėmis. Po prostatos brachiterapijos I-125 ir Pd-103 šaltiniais ilgalaikės ligonių stebėsenos rezultatai yra labai geri. 15 metų visų pacientų išgyvenamumas be PSA atkryčio siekia 74 proc., o geros prognozės pacientų – 88 proc. Blogėjant ligos prognozei (didėjant PSA, blogėjant naviko diferenciacijai, didėjant stadijai), pacientų išgyvenamumas be PSA atkryčio blogėja. Blogos prognozės pacien-

tams yra tikimybė, kad vėžys gali būti išplitęs į sėklines pūsleles, į šalia prostatos esančius audinius (nors ir neužčiuopiama per tiesiąją žarną pirštu) bei metastazavęs į sritinius dubens limfmazgius. Kadangi brachiterapijos metu skiriama labai didelė dozė, tačiau apšvitinama tik prostata ir nedaug šalia esančių audinių, todėl šio gydymo gali nepakakti už prostatos išplitusiam navikui sunaikinti. Tuo galima paaiškinti geresnius išgyvenamumo be atkryčio rezultatus gydant nuotoline spinduline terapija (nors dozė yra mažesnė nei brachiterapijos) nei gydant jodo sėklomis. Geros prognozės pacientų išgyvenamumas be PSA atkryčio po brachiterapijos ar radiklios prostatektomijos nesisiria. Todėl brachiterapija jodo sėklomis labiausiai tinkama geros prognozės pacientams (stadija $\leq T2a$, naviko diferenciacija pagal Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml), kurių gydymo rezultatai vienodai geri gydant ir radikalia prostatektomija arba nuotoline spinduline terapija. Blogos ir vidutinės prognozės pacientų (kuriems liga gali būti išplitusi už priešinės liaukos ribų) išgyvenamumas, gydant vien brachiterapija, būna blogesnis, todėl tais atvejais gali būti atliekama radikali prostatektomija, taikoma nuotolinė spindulinė terapija arba brachiterapija derinama su nuotoline spinduline terapija ir gydymu hormonais.

Komplikacijos po prostatos brachiterapijos pastoviais implantais yra kitokios nei po radiklios prostatektomijos ar nuotolinės spindulinės terapijos.

Po brachiterapijos dažniausiai pažeidžiama šlaplė: atsiranda įvairių šlapinimosi sutrikimų. Šlapinimosi sutrikimų dažnis priklauso nuo dozės šlaplėje. Po implantacijos dažniausia ankstyvoji komplikacija yra ūminė šlapimo retencija, kuriai atsiradus daliai pacientų reikia laikino ar pastovaus šlapimo pūslės katekterizavimo. Kiti šlapinimosi sutrikimai: dažnas šlapinimasis, nokturija ir dizurija atsiranda net 80 proc. pacientų. Šie simptomai po sėklų implantavimo išlieka apie 2–3 mėn., vėliau dažniausiai praeina. Vėlyvosios šlaplės komplikacijos yra šlaplės striktūra ir šlapimo nelaikymas. Šlapės striktūros atsiradimo laiko mediana yra 18–27 mėn. Šlapimo nelaikymas nėra dažnas kaip po radiklios prostatektomijos, tačiau ši komplikacija yra dažnesnė tiems pacientams, kuriems dėl prostatos adenomos prieš sėklų implantavimą ar dėl šlaplės obstrukcijos po implantavimo buvo atlikta transureterinė prostatos rezekcija. Tiesiosios žarnos spindulinės komplikacijos po brachiterapijos yra žymiai retesnės nei po nuotolinės spindulinės terapijos. Erekcijos sutrikimų dažnis po brachiterapijos yra panašus kaip po nervus išsaugojančios prostatektomijos. Tačiau brachiterapiją taikant kartu su nuotoline spinduline terapija ar su gydymu hormonais, erekcijos sutrikimų dažnis padidėja. Erekcijos sutrikimai dažniau pasitaiko tiems pacientams, kurių erekcija jau buvo sutrikusi iki sėklų implantavimo nei tiems, kurių potencija iki implantavimo buvo gera.

Review on the effectiveness of prostate cancer brachytherapy

Arturas Inčiūra, Laimonas Jaruševičus, Kęstutis Vaičiūnas¹, Elona Juozaitytė

Department of Oncology, ¹Department of Urology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: prostate cancer; brachytherapy; I-125 seeds.

Summary. Ultrasound-guided transperineal prostate brachytherapy is now widely used modality in the treatment of prostate cancer. The overall prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival at 10 years is 80–90% for low-risk patients. The results of long-term follow-up have showed better biochemical disease-free survival after I-125 and Pd-103 brachytherapy than after conventional external-beam radiotherapy and similar survival after radical prostatectomy. The most commonly reported dosimetric quantifiers include D90 (the dose that covers 90% of the prostate volume outlined on postimplant computed tomography images) and V100 (the fractional volume of the prostate that receives 100% of prescription dose). The biochemical disease-free survival correlates with the dose. In low-risk patients, achieving a D90 dose of 140–160 Gy might be adequate for prostate-specific antigen control. However, high-risk disease might require a D90 dose higher than 200 Gy.

In the immediate posttreatment period, the most common complication is acute urinary retention. Urinary symptoms such as frequency, nocturia, and dysuria occur commonly and are documented in about 80% of patients complaining of symptoms 2–3 months after treatment. Late urinary complications of brachytherapy include urethral stricture and incontinence. Incontinence is rare and mainly occurs in patients who had transurethral resection of the prostate either prior or after brachytherapy. Rectal complications (proctitis, rectal bleeding) are rare after prostate brachytherapy. Brachytherapy like external-beam radiotherapy but

unlike surgery preserves ejaculation; potency rates also appear to be relatively high after brachytherapy, at 50–85%, and most patients' sexual quality and function are preserved.

Since July 2007, the real-time I-125 prostate brachytherapy has been started in Lithuania and Baltic countries at the Hospital of Kaunas University of Medicine. A total of 150 low-risk patients ($\leq T2a$, Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10) were treated by this method. Permanent prostate brachytherapy is an appropriate method for standard treatment of localized prostate cancer.

Correspondence to A. Inčiūra, Department of Oncology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: inciuraa@takas.lt

Literatūra

1. Ling C. Permanent implants using Au198, 103Pd and 125I. Radiobiological considerations based on a linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:81-7.
2. Dale RG. Radiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in linear quadratic model. *Br J Radiol* 1989;62:241-4.
3. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumours in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:111-7.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
5. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002;3:250-7.
6. Kupellian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, 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* 2004;58:25-33.
7. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J. Urol* 1999;161:1212-5.
8. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261-6.
9. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB. Ten-year disease-free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high grade Gleason prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83:989-1001.
10. Ragde H, Kobb L, Elgamal A, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy: prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years observed follow-up. *Cancer* 2000;89:273-8.
11. Grimm P, Blasko J, Sylvester J, Meier R, Malmgren JA. 10-year biochemical (PSA) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.
12. Joseph J, Al-Quaisieh B, Ash D, Bottomley D, Carey B. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy. *BJU Int* 2004;94:1235-8.
13. Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, de la Rúa A, Abascal R, et al. I-125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years. *Arch Esp Urol* 2005;58:213-26.
14. Khaksar SJ, Laing RW, Henderson A, Sooriakumaran P, Lovell D, Langley SE. Biochemical (prostate specific antigen) relapse-free survival and toxicity after I-125 low dose-rate prostate brachytherapy. *BJU Int* 2006;98:1210-5.
15. Block T, Czempel H, Zimmermann F. Transperineal permanent seed implantation of "low-risk" prostate cancer: 5-year-experiences in 118 patients. *Strahlenther Onkol* 2006;182:666-71.
16. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF 3rd, Skoglund S, et al. 15-year biochemical relapse-free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:57-64.
17. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327-33.
18. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57:273-8.
19. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:605-14.
20. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Ianuzzi C, De Wyngaert JK. A dose-response study for I-125 implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:101-8.
21. Potters L, Huang D, Calugaru E, Fearn P, Lee L, Kattan MW. Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology* 2003;62:1073-7.
22. Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief C, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1297-303.
23. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:645-53.
24. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach

- M, et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(5):1472-7.
25. Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC. What is optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* 2002;1:83-9.
26. Kao J, Stone NN, Lavaf A, Dumane V, Cesaretti JA, Stock RG. ¹²⁵I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):96-101.
27. Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:453-60.
28. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;347:121-8.
29. Brown D, Colonias A, Miller R, Benoit R, Cohen J, Arshoun Y, et al. Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal 125, I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:335-60.
30. Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimise urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465-71.
31. Neill M, Studer G, McLean M, Yeung I, Pond G, Crook JM. The nature and extent of urinary morbidity in relation to prostate brachytherapy urethral dosimetry. *Brachytherapy* 2007;6:173-9.
32. Williams SG, Millar JL, Duchesne GM, Dally MJ, Royce PL, Snow RM. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004;73:33-8.
33. Stock RG, Stone NN. Importance of postimplant dosimetry following prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41:434-9.
34. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. *Urology* 2000;55:91-6.
35. McElevan TL, Waterman FM, Kim H, Dicker AP. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1395-404.
36. Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH. The dosimetry of prostate-induced urethral strictures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:461-8.
37. Lee N, Wu CS, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E, et al. Factors predicting for post-implantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1457-60.
39. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:129-36.
39. Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, Stallings JW, Logan CW, Fraiser LP, et al. Transperineal 125 Iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5 year tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:565-70.
40. Bottomley D, Ash D, Al-Quaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol* 2007;82:46-9.
41. Gelbman DI, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119-24.
42. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Walbert HL, Blatt JH. Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1021-7.
43. Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:335-41.
44. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Management of sexual dysfunction after prostate brachytherapy. *Oncology (Huntingt)* 2003;17:52-62.
45. Kiteley RA, Lee WR, deGuzman AF, Mirzaey M, McCullough DL. Radiation dose to neurovascular bundles or penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002;1:90-4.
46. Cesaretti JA, Kao J, Stone NN, Stock RG. Effect of low dose-rate prostate brachytherapy on the sexual health of men with optimal sexual function before treatment: analysis at > or = 7 years follow-up. *BJU Int* 2007;100:326-7.

Straipsnis gautas 2007 11 28, priimtas 2009 08 06

Received 28 November 2007, accepted 6 August 2009

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>