

Brahiradioterapija lokaliziranega raka prostate

Borut Kragelj

Podatki registra raka kažejo, da je tudi v Sloveniji delež bolnikov z novo odkritim rakom prostate, pri katerih je bolezen še omejena na prostato, čedalje večji (1). Diagnoza karcinoma, ko je ta še omejen na prostato, oziroma t. i. lokaliziranega karcinoma prostate, sicer nudi možnost ozdravitve, hkrati pa izpostavlja bolnike, pri katerih je naravni potek bolezni počasen, nevarnosti pretiranega zdravljenja. Natančno predvidevanje poteka bolezni ni možno, lahko pa ga približno ocenimo s prognostičnimi dejavniki, kot je lokalna obsežnost tumorja oziroma stadij T, koncentracija PSA v serumu in gradus tumorja. Uvrstitev bolnika na podlagi prognostičnih dejavnikov v eno od treh prognostičnih skupin, ob upoštevanju starosti bolnikov in spremljajočih bolezni, olajša odločitev o načinu zdravljenja. Obravnavanje bolnikov z lokaliziranimi karcinomi prostate je lahko kirurško s prostatektomijo, obsevalno, hormonsko, kombinacijo naštetih metod ali zgolj s spremljanjem bolnikov. Vendar le obsevanje ali prostatektomija nudita možnost ozdravitve. Obsevanje lahko poteka kot zunanje obsevanje (EBRT), kot notranje obsevanje oziroma brahiradioterapija (BT) ali kot kombinacija EBRT in BT. BT se lahko izvede s trajnimi vsadki paladija ali joda (PPI) ali kot kratkotrajno obsevanje z visokoaktivnim iridijem (C-HDRBT). Tudi kadar je cilj ozdravitev, je odločitev o načinu zdravljenja pogosto težavna in zaradi primerljive učinkovitosti dostikrat odvisna od možnih posledic zdravljenja. Bolnik mora biti seznanjen z vsemi možnostmi, nenazadnje tudi zato, da se lahko odloči za eno od možnih oblik zdravljenja (tabela 1). To še posebno velja za bolnike z nizko- in srednerizičnimi karcinomi, medtem ko so bolniki z visokorizičnimi karcinomi večinoma zdravljeni z EBRT ali kombinacijo EBRT in BT. Eden od ključnih dejavnikov, od katerega je odvisen uspeh obsevanja, je doza, s katero je obsevana prostata. Vpliv doze so potrdile številne raziskave, s katerimi so ugotovljali pove-

zanost med dozo obsevanja in biokemičnim nadzorom (3–7). Še vedno pa je predmet raziskav, kako doseči čim večjo obsevalno dozo v predelu prostate brez negativnega vpliva na sosednje organe. Tridimenzionalno konformalno perkutano obsevanje (3DCRT) z ali brez dodatnega moduliranja intenzivnosti obsevanja (IMRT) je postalo najpogostejši način, s katerim so te visoke doze lahko dosežene dokaj varno (3–7). Čeprav rezultati potrjujejo uspešnost teh novih tehnologij, pa je nadaljnje izboljšanje vprašljivo zaradi več kritičnih težav, ki se pojavljajo pri takem obsevanju. V prvi vrsti je to premikanje prostate in nenatančnost pri nameščanju bolnikov (8–10). BT z uvajanjem virov sevanja v prostato in hitrim upadanjem doze z naraščajočo oddaljenostjo od virov sevanja v primerjavi s perkutanim obsevanjem omogoča veliko večje dozne razlike med prostato in sosednjimi organi. Začetki BT s trajnimi vsadki zrn J^{125} ali Pd^{103} (PPI) segajo v osemdeseta leta z opisom tehnike transperinealne implantacije prostate (11) in uporabe rektalne ultrazvočne sonde za nadzorovano uvajanje igel (12). Tako so sedaj že znani tudi rezultati dolgoletnih sledenj, ki potrjujejo učinkovitost BT in tudi sprejemljive kronične zaplete.

Uspeh PPI je odvisen od rizičnosti karcinoma. Najprimernejši za BT s PPI so bolniki z nizkorizičnimi karcinomi, pri katerih je tudi uspešnost primerljiva z drugimi načini zdravljenja (tabela 7). Manj uspešna je PPI, vsaj kot monoterapija, pri srednje- in visokorizičnih karcinomih (tabele 5, 6). Vendar dodatno zunanje obsevanje pelvičnega predela izboljša učinkovitost PPI tudi pri teh bolnikih (tabele 5, 6), tako da je kombinacija PPI in EBRT, zlasti pri srednerizičnih bolnikih, ena od običajnih terapevtskih možnosti. Omejitev predstavljajo predvsem bolniki z jasnim preraščanjem prostate ali invazijo semenskih vezikul, pri katerih je zadostno obsevanje dela tumorja, ki prerašča prostato, in semenskih vezikul zaradi težavnega nameščanja, premikanja in nizke energije zrcn težavno.

Trajna posledica zdravljenja s PPI so lahko proktitične težave, zmanjšanje erektilne sposobnosti, izjemoma tudi uhajanje urina. Proktitični zapleti so praviloma neizraziti. Incidenca resnejših črevesnih zapletov je med 2 % (13) in 9,4 % (14). Inkontinenca urina se v novejših serijah bolnikov zaradi omejevanja obsevanosti uretre pojavi le izjemoma – v manj kot 1 % (15). Praviloma se navaja v povezavi s po implantaciji opravljeno transuretralno resekcijo prostate, s katero se je reševala akutna retenca urina. V teh primerih je incidenca inkontinence med 17 % in 75 % (15). Tudi če je opravljena pred implantacijo, je transuretralna resekcija dejavnik tveganja za nastanek inkontinence in zaradi tega tudi relativna kontraindikacija za BT (16). Bolj ali manj izrazito zmanjšanje erektilne sposobnosti se pojavi pri

RIZIČNE SKUPINE			
	Nizka	Srednja	Visoka
Prognostični dejavniki (2, 3)	PSA < 10 in GS < 7 in T1–T2a	Drugi	GS 8–10 ali PSA > 20 ali T3 ali GS 7 in PSA 10–20
ZDRAVLJENJE			
Prostatektomija	×	×	•
EBRT	×	×	×
BT s PPI	×	•	
BT s PPI + EBRT		×	×
BT s C- HDRBT	×		
BT s C-HDR + EBRT	•	×	×
Eno od izbirnih zdravljenj	×	priporočljivo s omejitvami •	

Tabela 1. Značilnosti rizičnih skupin in možnosti radikalnega zdravljenja.

	Nominalna doza (Gy)		CHDR – število odmerkov	BED3 (Gy)	
	EBRT	CHDR		Prostata	Periferni lobus
William Beaumont Hosp. (4)	44–46	16,5–23	2–3	74–114	
CRT Kiel (33)	40	16–18	2	77–85	150
CECC, Oakland (32)	36	24	4	81	95
Univ. Goeteborg (31)	50	20	2	104	160
Charite Univ. Berlin (34)	40–45	18	2	90–95	

Tabela 2. Značilnosti obsevanja pri C-HDRBT + EBRT.

70 % bolnikov, vendar pa ostaja potenca, vsaj deloma, ohranjena pri več kot polovici bolnikov (52–79 %) (17). Čeprav je metoda BT s trajnimi vsadki vsaj trenutno najbolj razširjen način BT karcinomov prostate, se tudi pri njej srečujemo z vrsto težav, ki so predvsem posledica otekanja prostate in premikanja zrn. Premik zrn se lahko pojavi neposredno po odmiku implantacijskih igel, pa tudi pozneje med obsevanjem. Korekcija položaja zrn, potem ko so vsajljena v prostato, ni več možna. Posledica otekanja prostate in premika zrn je neidealna razporeditev zrn, ki lahko na eni strani povzroči manjšo obsevanost prostate in s tem manjšo verjetnost uničenja tumorja (18, 19), po drugi strani pa pretirano obsevanje rizičnih organov in s tem večjo verjetnost zapletov (20, 21). Izračun dejansko prejete doze na podlagi ugotavljanja položaja zrn s CT-slikanjem mesec dni po implantaciji je del dobre klinične prakse, ki sicer omogoča oceno kakovosti implantata, ne pa tudi popravila morda slabe razporeditve obsevalne doze.

	Št. bol.	Lokalni recidivi (incidenca)
William Beaumont Hosp. CRT Kiel Seattle prost.institute (35)	611	8 % po 5 letih (akt. ocena)
CECC, Oakland (32)	209	0,5 %
Univ. Goeteborg (31)	214	1,4 %
Charite univ.Berlin (36)	442	15 %

Tabela 3. Lokalni recidivi po C-HDRBT + EBRT.

Konformalna BT z visokoaktivnim zrnem Ir¹⁹² (C-HDRBT) je alternativen način obsevanja prostate, s katerim lahko dosežemo enak tumoriciden učinek kot s 3DCRT ali BT s trajnimi vsadki nizkoaktivnih zrn J¹³¹ oziroma Pd¹⁰³, hkrati pa se delno ali popolnoma izognemo težavam, ki spremljajo obe omenjeni tehniki obsevanja prostate.

Tehnika C-HDRBT se je razvila iz tradicionalne transperinealne implantacije prostate in uvajanja igel pod digitalnim oziroma fluoroskopskim nadzorom in iz obsevanja z žicami nizkoaktivnega Ir¹⁹² (22, 23). V Evropi se je tako obsevanje razvijalo od sredine osemdesetih let v Kielu, Berlinu in Goteborgu, pa tudi v Seatlu, Royal Oaku in Oaklandu v ZDA. Skupna poročila teh treh centrov sedaj zajemajo več kot 1000 bolnikov s sledenji, ki presegajo 10-letna opazovanja.

Postopek obsevanja z C-HDRBT je sestavljen iz uvajanja igel v prostato pod ultrazvočnim nadzorom, kar poteka podobno kot pri BT s PPI, vendar se pozneje igle ne odstranijo, temveč ostanejo v prostati. Čas trajanja je od nekaj minut, če obsevamo z enim

odmerkom, do več ur, če obsevanje poteka v več odmerkih. Načrt obsevanja je narejen, potem ko z UZ, MR ali CT določimo natančen položaj igel. Igle so votle in priključene na obsevalni aparat, ki je voden računalniško. Obsevalni aparat vodi po iglah drobno, nekaj mm veliko zrno radioaktivnega Ir¹⁹². Hitrost gibanja zrna vzdolž implantirane igle je poljubna in odvisna od doze, s katero želimo obsevati posamezni del prostate. Tako lahko dozo obsevanja dejansko oblikujemo po prostati oziroma tumorju in se tudi izognemo pretiranemu obsevanju kritičnih organov, ki ležijo v neposredni bližini: sečnice, danke in periprostatičnega žilno-živčnega spleta. Dozimetrične primerjave brahiradioterapije C-HDRBT s PPI pokažejo jasno prednost C-HDRBT tako v smislu homogenosti doze in prilagajanja doze obliki prostate kot tudi primerjave med želeno in dejansko obsevanostjo prostate (24). V prid novi tehnologiji govorijo tudi zadnja spoznanja o radiobiologiji karcinomov prostate, ki kažejo, da je terapevtsko okno pri visokih dozah, kakršno lahko dosežemo s C-HDRBT, izrazito večje kot pri nizkih dozah v sklopu PPI (25).

Do sedaj se je C-HDRBT večinoma uporabljala skupaj z EBRT. Razlog za kombiniranje C-HDRBT in EBRT je bila želja po čim boljši obsevanosti prostate, kar naj bi omogočila C-HDRBT, ter tumoricidni dozi tudi v območjih širjenja karcinoma v okolici prostate in v regionalnih bezgavkah, kar naj bi omogočila EBRT.

Tako obsevanje je bilo v veliki meri pogojeno z izbiro bolnikov in omejevanjem C-HDRBT pretežno na: bolnike s srednje- in visokorizičnimi tumorji, torej bolnike, za katere se je operativno zdravljenje izkazalo kot razmeroma neuspešno (26), bolnike, pri katerih je bila ugotovljena velika verjetnost razširitve karcinoma v okolico prostate in v področne bezgavke (27, 28), ter bolnike, pri katerih so raziskave še posebno jasno pokazale, da je uspeh zdravljenja odvisen od višine doze (3–7).

V takšni kombinaciji zunanega obsevanja in BT bolniki prejmejo z EBRT od 36 Gy do 50 Gy. Prav tako različne so tudi, vsaj nominalno, doze C-HDRBT, ki segajo od 16 Gy do 26 Gy, bolniki pa jih prejmejo v dveh do štirih odmerkih, v eni ali dveh implantacijah pred, med ali ob koncu EBRT (29). Skupna doza, če jo preračunamo v t. i. bioekvivalentno dozo (BED3), ki je po biološkem učinku podobna dozi, kakršno bi bolniki prejeli ob EBRT v odmerkih po 2 Gy (za $\alpha/\beta = 3$ Gy), s katero je pri tem obsevana celotna prostata ali periferni lobus prostate, je v sodobnih serijah praviloma večja od 90 Gy (tabela 2) in sega v perifernem delu do 160 Gy (30). V primerjavi z EBRT, kjer tudi z IMRT doza zaradi pretirane

	Doza	Število implantacij	Trajanje obsevanja
William Beaumont Hospital (40)	4 x 9,5 Gy	1	2 dni
Offenbach (39)	4 x 9,5 Gy	1	2 dni
Osaka university (41)	9 x 6 Gy	1	5 dni
JACC Lubbock (37)	6 x 7,5 Gy	2 (v 4 tednih)	1 dan

Tabela 4. Značilnosti C-HDRBT kot monoterapije pri nizkorizičnih bolnikih.

obsevanosti danke ne presega 86 Gy, je obsevanost prostate, ki jo lahko dosežemo s C-HDRBT, izrazito večja. Rezultati potrjujejo uspešnost takega zdravljenja tako glede deleža lokalnih recidivov (tabela 3) kot tudi petletnega preživetja brez ponovitve bolezni (tabele 5–7). Ker ni primerjalnih raziskav, je primerjava učinkovitosti C-HDRBT z

drugimi načini zdravljenja omejena na primerjavo rezultatov poročil faze 1–2 in 2 kliničnih raziskav. Z zadržki, ki so pri takih primerjavah nujni (zaradi različnih meril pri opredeljevanju rizičnih skupin in drugih razlik v značilnostih bolezni in bolnikov, različnih meril ocene biokemične ponovitve, razlik v dopolnilnem hormonskem zdravljenju ter tudi razlik v številu bolnikov in času opazovanja), je videti, da je C-HDRBT v kombinaciji z EBRT vsaj enako uspešna oziroma pri srednje- in visokorizičnih bolnikih celo uspešnejša kot drugi načini zdravljenja.

Značilnost C-HDRBT+EBRT je tudi majhna incidenca kroničnih zapletov. V večini poročil resnih kroničnih črevesnih zapletov ni bilo (31–33) ali pa so se pojavili le pri redkih bolnikih, na primer pri 1,7 % v Degerjevem poročilu (34). Tudi ti pa so bili v veliki meri posledica začetnega nabiranja izkušenj in se po prilagoditvi oblike implantata in omejevanju doze na danko niso več ponovili. Tudi resnejši urinarni zapleti so večinoma posledica začetnega pretiranega obsevanja uretre, predvsem pa kirurških posegov v predelu prostate (34). Najpogostejše so s 6–7 % strikture uretre. Podobno kot pri PPI se je tudi pri C-HDRBT + EBRT pokazalo, da je nastanek povezan s transuretralno resekcijo (TUR) neposredno pred obsevanjem ali po njem. Večinoma je posledica TUR tudi inkontinenca urina, ki se je pojavila pri 3–6 % bolnikov (31–34). Majhna kronična obolevnost C-HDRBT se kaže tudi v ohranjenosti potence in erekcije pri več kot polovici bolnikov (32), s popolno impotenco le pri 14 % bolnikov (31). Rastoče izkušnje in ugodni rezultati kombiniranja C-HDRBT in EBRT so botrovali razvoju C-HDRBT kot monoterapije. Glede na to, da je obsevanje pri teh bolnikih omejeno zgolj na prostato, so v raziskave vključevali bolnike z nizkorizičnimi karcinomi, pri katerih je verjetnost regionalnega razvoja majhna. Značilnosti obsevanja so prikazane v tabeli 4. Rezultati so večinoma omejeni na sicer ugodna poročila o doznih razporeditvah ter majhni incidenci akutnih zapletov (37–39). Opravljena pa je tudi primerjava s PPI, v kateri Martinez primerja 65 bolnikov, zdravljenih s C-HDRBT, in 103 bolnike, zdravljene s PPI (Pd¹⁰³). Po medianem sledenju 38 mesecev je bila dosežena biokemična kontrola pri 97 % (PPI) oziroma 98 % (C-HDRBT) bolnikov. Ob tem je C-HDRBT manj toksična s statistično značilno manjšo incidenco akutnih urinarnih in rektalnih zapletov. Pri kroničnih zapletih se prednost C-HDRBT pokaže v manjši možnosti porasta števila mikcij in striktur uretre, predvsem pa manjši možnosti impotence. Slednje so ocenjevali z aktuarno metodo in je nastopila pri 45 % bolnikov po PPI in 16 % po C-HDRBT (40).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OI) imamo že večdesetletne izkušnje z intersticijsko brahiradijo z Ir¹⁹². Do leta 2002 je ta potekala z žicami Ir¹⁹², po letu 2005 pa imamo tudi na OI možnost konformalnega obsevanja s srednje-aktivnim zrnem Ir¹⁹², ki se v svojih značilnostih

Avtor	Število bolnikov	Zdravljenje	Prognostična skupina	Delež	Leta	Definicija PSA
Kernen (43)	34	Prostatektomija	PSA > 20 in G1, 2	54 %	5	?
	90		PSA 10–20 in G3	73 %	5	?
d'Amico (44)	198	Prostatektomija	PSA > 20 GS 8–10 T2c T3	38 % (ocena)	5	?
CaPSURE (45)	584	Prostatektomija	PSA > 20 GS 8–10 T2c T3	60 %	5	> 0,2
d'Amico (44)	118	EBRT (70,4 Gy)	PSA > 20 GS 8–10 T2c T3	40 %	5	ASTRO
Zelevsky (46)		EBRT (81 Gy)	PSA > 10 GS > 6 > T2 (2 ali > riz. f.)	70 %	5	ASTRO
Stock (47)	38	PPI + EBRT	PSA > 20 GS 8–10	79 %	5	ASTRO
Dottoli (48)	35	PPI + EBRT	PSA > 20	75 %	5	PSA > 1
Beyer (49)	144	PPI	PSA 10–20	53 %	5	ASTRO ali
	73	PPI	PSA > 20	33 %	5	PSA > 10 ali + biopsija

Tabela 5A. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokaliziranimi visokorizičnimi karcinomi prostate – petletno preživetje brez napredovanja bolezni glede na način zdravljenja.

Avtor	Število bolnikov	Zdravljenje	Prognostična skupina	Delež	Leta	Definicija PSA
Sharkey (50)	59	PPI	PSA > 10 in GS > 6	40 %	6	PSA > 1,5
d'Amico (51)	42	PPI	PSA > 20 GS 8–10 > T2b	15 % (ocena)	2	ASTRO
Galalae (52)	359	CHDR + EBRT + HT (cca 30 %/4 M)	PSA > 10 GS > 6 > T2a (> 1 riz. f.)	69 %	5	ASTRO
Demanes (32)	47	CHDR + EBRT o HT	PSA > 20 ali GS 8–10 ali > T2b	74 %	5	ASTRO
Deger (34)	295	CHDR + EBRT o HT LPLA/pN0	PSA > 20 ali GS 8–10 ali > T2b	59 %	5	ASTRO
Åstrom (31)	47	CHDR + EBRT + HT (cca 70 %/5 M)	PSA > 10 GS > 6 > T2a (> 1 riz. f.)	61 %	5	ASTRO
Onkološki inštitut Ljubljana	10	IrLDR + EBRT + HT	PSA > 20 GS 8–10 T2c T3	88 %	5	PSA > 1 ASTRO

Tabela 5B. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokaliziranimi visokorizičnimi karcinomi prostate – petletno preživetje brez napredovanja bolezni glede na način zdravljenja.

	Število bolnikov	Zdravljenje	Prognostična skupina	Delež	Leta	Definicija PSA
CaPSURE (45)	446	Prostatektomija	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	63 %	5	> 0,2
d'Amico (44)	693	Prostatektomija	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	64 % (ocena)	5	?
d'Amico (44)	173	EBRT (70,4 Gy)	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	35 % do 65 %	5	ASTRO
Zelevsky (46)		EBRT (81 Gy)	PSA > 10 GS > 6 > T2 (1 riz. f.)	87 %	5	ASTRO
Lederman (53)	124	PPI+EBRT	PSA > 20 GS > 6 > T2a (1 riz. f.)	75 %	6	PSA > 1
Dattoli (48)	29	PPI + EBRT	PSA 10–20	75 %	5	PSA > 1
Kollmeier (54)	70	PPI	PSA > 10 GS > 6 > T2a (1 riz. f.)	80 %	5	ASTRO

Tabela 6A. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokaliziranimi srednjerizičnimi karcinomi prostate – petletno preživetje brez napredovanja bolezni glede na način zdravljenja.

	Število bolnikov	Zdravljenje	Prognostična skupina	Delež	Leta	Definicija PSA
Sharkey (50)	287	PPI	PSA > 10 ali GS > 6	77 %	5	PSA > 1,5
d'Amico (51)	53	PPI	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	34 %	5	ASTRO
Demanas (32)	92	CHDR + EBRT brez HT	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	91 %	5	ASTRO
Galalae (52)	188	CHDR + EBRT + HT (cca 30 %/4 M)	PSA > 10 GS > 6 > T2a (1 riz. f.)	88 %	5	ASTRO
Deger (34)	53	CHDR + EBRT o HT LPLA/pN0	PSA 10–20 in GS < 3 in < T3	65 %	5	ASTRO
Astrom (31)	87	CHDR + EBRT + HT (70 %/5 M)	PSA > 10 GS > 6 > T2a (1 riz. f.)	88 %	5	ASTRO
Onkološki inštitut Ljubljana	14	IrLDR + EBRT + HT (9/10 bol)	PSA 10–20 ali GS 7 ali T2b, c	95 %	5	PSA > 1, ASTRO

Tabela 6B. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokaliziranimi srednjerizičnimi karcinomi prostate – petletno preživetje brez napredovanja bolezni glede na način zdravljenja.

ne razlikuje od C-HDRBT. Že rezultati implantacij prostat z žicami Ir¹⁹² potrjujejo veliko učinkovitost BT pri zdravljenju lokaliziranih karcinomov prostate. Od novembra 1998 do februarja 2002, ko so bile implantacije zaradi izrabljenosti obsevalnih aparatov prekinjene, smo z BT zdravili 32 bolnikov z lokaliziranimi karcinomi prostate. Glede na prognostične dejavnike je bila večina bolnikov visokorizičnih (56 % oziroma 18/32 bolnikov), srednjerizičnih je bilo 31 % bolnikov (10/32) in le 13 % (4/32) bolnikov je bilo obsevanih zaradi nizkorizičnih lokaliziranih karcinomov. Srednja starost bolnikov je bila 68 let. Vsi so bili obsevani v

kombinaciji z EBRT. Z EBRT smo poleg prostate in semenskih vezikul obsevali tudi področne bezgavke – s srednjo dozo 50 Gy. Implantacija prostat je bila izvršena z 8 do 15 iglami (mediana 11), obsevanje je potekalo z žicami Ir¹⁹², dolgimi od 6 do 8 cm, in srednjo hitrostjo doze 0,78 Gy/uro. Povprečna minimalna tarčna doza je bila 22,5 Gy (17–31 Gy). Dopolnilno k obsevanju je 31/32 bolnikov prejelo še hormonsko zdravljenje z analogi LhRh. Srednje trajanje tega zdravljenja pri nizkorizičnih bolnikih je bilo 12 mesecev, pri srednje- in visokorizičnih bolnikih pa 36 mesecev. Opazovalno obdobje sedaj znaša od 56 do 94 mesecev (mediana 72,5 mesecev). Hormonsko zdravljenje je bilo končano pred povprečno 47 meseci. Napredovanje karcinoma prostate je bilo ugotovljeno pri dveh bolnikih, od tega pri enem zgolj kot biokemično napredovanje z naraščajočimi vrednostmi PSA. Pri enem bolniku s klinično jasno ponovitvijo bolezni so bili neposredno po koncu obsevanja ugotovljeni skeletni zasevki. Hitro napredovanje in naknadni pregled dokumentacije kažeta, da je šlo zelo verjetno za metastasko bolezen že ob začetku zdravljenja. Glede na rizične skupine je bilo napredovanje bolezni ugotovljeno pri 1/10 bolnikov s srednje- in 1/18 bolnikov z visokorizičnimi karcinomi. Umri so trije bolniki, vendar je bil napredovali karcinom prostate vzrok za smrt le pri enem, že omenjenem bolniku s kliničnim napredovanjem karcinoma prostate. Preostala dva bolnika sta umrla zaradi spremljajočih bolezni oziroma karcinoma pljuč. Rezultati – 94-odstotno petletno preživetje celotne skupine bolnikov, 98 % petletno specifično preživetje in 96-odstotno petletno preživetje brez ponovitve bolezni – potrjujejo uspešnost zdravljenja, zlasti če upoštevamo, da je večina bolnikov imela srednje- ali visokorizične karcinome. Petletna preživetja brez ponovitve bolezni (88 % pri srednje- in 95 % pri visokorizičnih bolnikih) so boljša kot jih za primerljive skupine bolnikov lahko zasledimo v poročilih, bodisi po radikalni prostatektomiji, bodisi pri EBRT ali kombinaciji PPI in EBRT, in so vsaj enakovredna C-HDRBT in EBRT (tabele 5–7).

Posledice zdravljenja smo ocenjevali s spremembami v odvajanju vode in blata. Pri vrednotenju težav smo uporabili lestvico SOMA (42), ki v grobem opredeli težave s 1. in 2. stopnjo, ko ne vplivajo na kakovost življenja, oziroma 3. in 4. stopnjo, ko težave zahtevajo zdravljenje in tudi vplivajo na življenje. Zaradi poobsevalne okvare danke so se resni zapleti (3. stopnje) pojavili pri 6 % bolnikov (2/32), kot izrazita zapovedovalnost in pogosto nenadzorovano odvajanje blata pri enem in pogoste hematohezije pri drugem bolniku. Verjetnost pojava resnih težav z odvajanjem blata je po petih letih, ocenjevana z aktuarno analizo, 7 %. Incidenca resnih urinarnih zapletov je bila 12,5 %. Najpogostejše so strikture uretre. Te so se pojavile pri 9 % (3/32) bolnikov. Operativno reševanje strikture uretre je pri enem bolniku povzročilo

	Število bolnikov	Zdravljenje	Prognostična skupina	Delež	Leta	Definicija PSA
d'Amico (44)	1020	prostatektomija	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	90 % (ocena)	5	?
CaPSURE (45)	671	prostatektomija	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	78 %	5	> 0,2
d'Amico (44)	90	EBRT (70,4 Gy)	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	78 %	5	ASTRO
Zelevsky (46)		EBRT (81 Gy)	PSA < 10 GS < 7 T1, T2	98 %	5	ASTRO
Sharkey (50)	528	PPI	PSA < 10 in GS < 7	87 %	6	PSA > 1,5
Block (55)	118	PPI	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	95 %	5	ASTRO
Galalae (52)	46	CHDR + EBRT + HT (cca 30 %/4 M)	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	96 %	5	ASTRO
Onkološki inštitut Ljubljana	4	IrLDR + EBRT + HT	PSA < 10 GS < 7 T1, T2a	4/4	5	PSA > 1 ASTRO

Tabela 7. Rezultati zdravljenja bolnikov z lokaliziranimi nizkorizičnimi karcinomi prostate – petletno preživetje brez napredovanja bolezni glede na način zdravljenja.

nenadzorovano uhajanje vode. Slednje se je pojavilo tudi po samem obsevanju pri enem bolniku, ki pa je že pred obsevanjem navajal težave z zadrževanjem urina. Aktualna ocena resnih urinarnih zapletov (3. in 4. stopnje) je 24 %. Primerjava resnih zapletov pri naših bolnikih, v primerjavi z zapleti po konformalni brahiradioterapiji, pokažejo poglobljeno pomanjkljivost klasične brahiradioterapije z Ir¹⁹²: pretirano obsevanost rizičnih organov in s tem večjo možnost resnih zapletov.

Z novimi sodobnimi aparati na brahiradioterapevtskem oddelku poteka od leta 2006 BT prostate tudi na OI po načelih konformalnega obsevanja. Pri srednje- in visokorizičnih bolnikih obsevanje še vedno poteka v kombinaciji z EBRT. Tehnika obsevanja se ne razlikuje od tehnike pri C-HDRBT, razlika je le v nekoliko nižji aktivnosti Ir¹⁹² in zaradi tega nekoliko daljšem času obsevanja. Tehnika omogoča natančno prilagajanje obsevanega predela glede na prostato oziroma s tumorjem preraščenega dela prostate. S tem pa postanejo uresničljive tudi stroge dozne omejitve obsevanosti rektuma, sečnika in uretre. Zaradi natančnega oblikovanja obsevalne prostornine je obsevanost uretre, sečnika in danke manjša, kot je bila ob klasični implantaciji z žicami Ir¹⁹². Upamo, da bomo tako, nenazadnje tudi zaradi ugodnega biološkega učinka večjih doz, zadržali veliko učinkovitost obsevanja z žicami Ir¹⁹², hkrati pa se izognili poglobljeni slabosti – kroničnim okvaram sosednjih kritičnih organov. Dosedanje izkušnje so omejene na akutne zaplete, ki ostajajo podobni – sama izvedba obsevanja pa ostaja podobno netežavna, kot je bila z žicami Ir¹⁹².

Dodatno izboljšanje sedanje tehnike vidimo v načrtovanju obsevanja z MR namesto dosedanjega s CT, kar naj bi z jasno prikazanim žilno-živčnim periprostatskim pletjem omogočilo večjo možnost ohranjanja potence, skupaj z uporabo spektroskopije pa tudi t. i. parcialno obsevanje prostate ter s tem še dodatno zmanjšanje posledic obsevanja.

Viri

1. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo.
2. d'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology* 2002; 15: 1049–59.
3. Zelevsky MJ, Fuks Z, HuntM. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876–81.
4. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS. Interim report of image-guided conformal high-dose rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer. The William Beaumont phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 343–52.
5. Kuban D, Tucker S, Dong L. Long-term results of a randomized dose escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2006; 66: S8–9.
6. Peeters THS, Heemsbergen WD, Koper PCM. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–96.
7. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Biol Phys* 2000; 46: 823–32.
8. Zelevsky MJ, Crean D, Mageras GS. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiation Oncol* 1999; 50: 225–34.
9. Kragelj B. Setup error and its effect on safety margin in conformal radiotherapy of the prostate. *Radiol Oncol* 2005; 39: 211–7.
10. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with large rectum at radiotherapy planning: results from Dutch trial of 68 Gy vs 78 Gy. *Int J Radiat Biol Phys*, v tisku.
11. Komanduri KN, Charyulu KN. Transperineal interstitial implantation of prostate cancer: a new method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1261–66.
12. Holm HH, Jul N, Pedersen JF. Transperineal 125I seed implantation in prostatic cancer guided by tranrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130: 283–7.
13. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 449–453.
14. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2000; 48: 667–74.
15. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: Techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Seminars in Radiation Oncology* 2002, 12: 81–94.
16. Ash D, Flynn A, Battermann J. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 2000; 57: 315–21.
17. Eastham JA. Preservation of sexual function after treatment for prostate cancer. V: Kirby RS, Partin AW, Feneley M, Parsons JK, eds. *Prostate cancer - principles and practice*. London, New York: Taylor&Francis, 2006: 675–82.
18. Stock RG, Stone NN, Tabert A. A dose response study for 125I-prostate implants. *Int J Radiat Biol Phys* 2000; 48: 899–906.

19. Stone NN, Stock RG, Unger P. Biopsy results after real-time ultrasound-guided transperineal implants for stage T1-T2 prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14: 375–80.
20. Desai J, Stock RG, Stone NN. Acute urinary morbidity following J-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Invest* 1998; 6: 135–41.
21. Snyder KM, Stock RG, Hong SM. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125J prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 50: 335–41.
22. Donnelly BJ, Pedersen JE, Porter AT. Iridium-192 brachytherapy in the treatment of cancer of the prostate. *Urologic Oncology* 1991; 18: 481–483.
23. Syed AM, Austin P, Shanberg A. Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 69: 2515–24.
24. Wang Y, Sankrecha R, Al-Hebshi A. Comparative study of dosimetry between high-dose-rate and permanent prostate implant brachytherapies in patients with prostate adenocarcinoma. *Brachytherapy* 2006; 5: 251–55.
25. Bentzen SM. The α/β ratio for prostate cancer: What is it, really. *Radiother Oncol* 2005; 76: 1–3.
26. Aus G, Abbou CC, Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology* 2005; 48: 546–51.
27. Wawroschek F, Wagner T, Hamm M. The influence of serial sections, immunohistochemistry and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *European Urology* 2003; 43: 132–137.
28. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in bladder and prostate cancer. *European Urology* 2005; 4 (suppl): 15–24.
29. Vicini F, Vargas C, Gustafson G. High dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *World J Urol* 2003; 21: 220–8.
30. Borghede G, Hedelin H, Holmång S. Combined treatment with temporary short-term high dose rate Iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997; 44: 237–44.
31. Åström L, Pedersen D, Mercke C. Long-term outcome of high-dose rate brachytherapy in radiotherapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 157–61.
32. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L. 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: 1306–16.
33. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalating using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 81–90.
34. Deger S, Boehmer D, Türk I. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420–26.
35. Galalae R, Martinez A, Mate T. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1048–55.
36. Deger S, Boehmer D, Roigas J. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 441–8.
37. Neumann T, Mark JR, Vallabhan G. Interstitial high dose rate (HDR) brachytherapy monotherapy for early stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (supp)* 2004; 60: S452.
38. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G. 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: 61–9.
39. Martin T, Baltas D, Kurek R. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 225–32.
40. Grills IS, Martinez AA, Hollander M. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171: 1098–104.
41. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80: 62–8.
42. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF. Late effects of normal tissues consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 31.
43. Kerns KM, Miles BJ. Prostate cancer treatment outcomes after radical prostatectomy: The Baylor experience (Abst). *Radiother Oncol* 2000; 55 (Suppl 1): 7–8.
44. d'Amico AV, Kattan MW. Cancer of the prostate: detection and staging. V: Richie JP, d'Amico AV, eds: *Urologic oncology*. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 459–76.
45. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP. Ability of 2 pretreatment risk assessment to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* 2005; 173: 1126–31.
46. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876–881.
47. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1352–9.
48. Dattoli M, Wallner K, True J. Prognostic role of serum prostatic acid phosphatase for 103Pd-based radiation for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 853–6.
49. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57: 263–7.
50. Sharkey J, Cantor A, Solc Z. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3: 250–7.
51. d'Amico AV, Whittington R, Malkowitz SB. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
52. Galalae MR, Martinez A, Nuernberg N. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 135–41.
53. Lederman GS, Cavanagh W, Albert PS. Retrospective stratification of a consecutive cohort of prostate cancer patients treated with combined regimen of external-beam radiotherapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1297–303.
54. 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.
55. Block T, Czempel H, Zimmermann F. Transperineal permanent seed implantation of »low risk« prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 666–71.