

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn. Podstawowymi metodami leczenia radykalnego chorych z tym rozpoznaniem jest leczenie chirurgiczne oraz radioterapia. Rozwój możliwości technicznych oraz wieloletnie doświadczenie kliniczne dają możliwość optymalizacji radioterapii przeprowadzanej we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie lekarzom innych specjalności niż onkologia kliniczna i radioterapia onkologiczna ogólnych zasad kwalifikacji i postępowania terapeutycznego z chorymi na raka gruczołu krokowego. W przypadku teleradioterapii promieniowanie jonizujące jest generowane poza ciałem pacjenta, najczęściej przy użyciu przyspieszaczy liniowych. Brachyterapia jest drugim podstawowym działem radioterapii, gdzie źródło promieniowania jonizującego umieszczane jest w guzie nowotworowym lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że radioterapia daje szansę na wyleczenie chorych z różnym stopniem zaawansowania klinicznego choroby przy stale zmniejszającym się odsetku poważnych powikłań popromiennych.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, radioterapia, brachyterapia.

## Radioterapia raka gruczołu krokowego

Anna Kulik, Mateusz Dąbkowski

Zakład Brachyterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn zarówno w Polsce, jak i w innych krajach uprzemysłowionych. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów opublikowanych w 2010 r. stanowił on w Polsce 12,6% nowych rozpoznań nowotworów złośliwych oraz odpowiadał za 7,5% zgonów [1]. W ośrodkach onkologicznych na całym świecie zajmujących się leczeniem tego nowotworu stosowanych jest kilka podstawowych metod: chirurgia (radykalna prostatektomia, zarówno klasyczna, jak i laparoskopowa), teleradioterapia (napromienianie z użyciem wiązek zewnętrznych) oraz brachyterapia (napromienianie z użyciem źródła promieniowania jonizującego umieszczonego w guzie). Rozwój możliwości technicznych teleradioterapii, poprawa jakości aplikacji środków przeciwnowotworowych, a także coraz większe doświadczenie kliniczne stwarzają możliwość optymalizacji radioterapii przeprowadzanej we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego raka stercza. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie lekarzom innych specjalności niż onkologia i radioterapia onkologiczna ogólnych zasad kwalifikacji i postępowania terapeutycznego z chorymi na raka gruczołu krokowego.

### Napromienianie z użyciem wiązek zewnętrznych

W przypadku radioterapii z użyciem wiązek zewnętrznych (teleradioterapia, *external beam radiation therapy* – EBRT) wiązka promieniowania jonizującego jest generowana poza ciałem pacjenta, zazwyczaj w aparacie nazywanym przyspieszaczem liniowym. Główny mechanizm działania promieniowania jonizującego polega na pośrednim lub bezpośrednim uszkodzeniu łańcucha DNA komórek nowotworowych. Komórki, których materiał genetyczny został uszkodzony, tracą zdolność do podziału i w konsekwencji obumierają na drodze apoptozy. Ze względu na obecność tkanek prawidłowych w obszarze napromienianym dawka promieniowania niezbędna do wyleczenia nowotworu nie może być podana jednorazowo. W radioterapii wykorzystuje się różnice w szybkości podziału i zdolności do naprawy uszkodzeń popromiennych pomiędzy komórkami nowotworowymi a komórkami tkanek prawidłowych. W związku z tym dawka promieniowania podawana jest w kilku do kilkudziesięciu porcjach nazywanych frakcjami. Przygotowanie planu napromieniania pacjenta polega na określeniu obszarów tarczowych, w których należy podać zaplanowaną dawkę, oraz narządów krytycznych, gdzie podana dawka powinna być jak najmniejsza. W przypadku najbardziej popularnej metody radioterapii raka gruczołu krokowego – konformalnej teleradioterapii trójwymiarowej – obszary tarczowe i narządy krytyczne są definiowane na podstawie tomografii komputerowej przeprowadzanej jako wstępny etap planowania leczenia.

### Teleradioterapia a leczenie chirurgiczne

We współczesnej literaturze nie ma wiarygodnych badań porównujących skuteczność różnych metod leczenia raka gruczołu krokowego. Nadal aktualne pozostaje ustalenie *National Institute of Health* z 1988 r., w którym stwier-

dzono, że prostatektomia i radioterapia wiązkami zewnętrznymi są równorzędnymi metodami leczenia pod względem wieloletnich przeżyć [4]. Metody te różnią się natomiast profilem toksyczności. Decyzja o zastosowaniu jednej z nich podejmowana jest nie tylko na podstawie znanych w raku stercza czynników prognostycznych (wyjściowe stężenie PSA, stopień zaawansowania klinicznego, stopień zróżnicowania histopatologicznego w skali Gleasona), lecz także po uwzględnieniu preferencji pacjenta, jego stanu ogólnego, schorzeń towarzyszących oraz spodziewanego czasu przeżycia. Dostępne są wyniki dwóch prospektywnych badań z randomizacją prowadzonych w latach 70. i 80. XX w. porównujących skuteczność prostatektomii z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (EBRT) [5, 6]. W badaniu Akakura i wsp. w obserwacji 10-letniej w grupie chorych poddanych prostatektomii w porównaniu z grupą napromienianą wiązkami zewnętrznymi uzyskano nieco lepsze wskaźniki przeżyć całkowitych, przeżyć swoistych dla raka stercza oraz przeżyć wolnych od wznowy biochemicznej lub klinicznej (odpowiednio 67,9% vs 60,9%, 85,7% vs 77,1%, 76,2% vs 71,1%, 83,5% vs 66,1%). Różnice te nie były znamienne statystycznie. Wykazano natomiast znamienne statystycznie różnicę w częstości występowania nietrzymania moczu wymagającego zastosowania więcej niż jednego podkładu dziennie na korzyść radioterapii. W badaniu Paulsona i wsp. radykalna prostatektomia wiązała się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem częstości wznów biochemicznych, wznów klinicznych oraz przerzutów odległych w porównaniu z teleradioterapią. Jednoznaczne wnioski z powyższych badań, mające praktyczne zastosowanie kliniczne, nie są oczywiste ze względu na małą liczebność analizowanych grup chorych włączonych do badań, zastosowanie u niektórych pacjentów leczenia hormonalnego, przestarzałe techniki napromieniania oraz zastosowanie dawek całkowitych promieniowania jonizującego obecnie uważanych za niewystarczające. Współczesne jednoośrodkowe lub wieloośrodkowe badania bez randomizacji wskazują na podobną skuteczność prostatektomii i radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego. Do najczęściej cytowanego badania retrospektywnego, przeprowadzonego przez naukowców z M. D. Andersen Cancer Center w Orlando, włączono 2991 chorych leczonych w latach 1990–1998 z powodu raka stercza w stopniu zaawansowania klinicznego T1–T2. W badaniu tym wykazano podobną skuteczność radykalnej prostatektomii, brachyterapii LDR (*low dose rate* – niska moc dawki), napromieniania wiązkami zewnętrznymi w dawce całkowitej > 72 Gy oraz leczenia skojarzonego (EBRT z brachyterapią LDR). Odsetek chorych przeżywiających 5 lat bez wznowy biochemicznej wynosił odpowiednio: 81%, 83%, 81% i 77%. Jedynie w grupie chorych napromienianych do dawki całkowitej mniejszej niż 72 Gy stwierdzono gorsze wyniki leczenia. Pięć lat bez wznowy biochemicznej przeżyło jedynie 51% chorych [7]. Ważnym aspektem porównania radykalnych metod leczenia – radioterapii i prostatektomii są zaburzenia potencji związane z leczeniem. Metaanaliza Robinsona i wsp. z 2002 r. wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo zachowania erekcji u chorych leczonych napromienianiem w porównaniu z grupą leczoną chirurgicznie. Prawdopodobieństwo to w okresie roku wynosi dla bra-

chyterapii 0,76, dla napromieniania od zewnątrz 0,55, dla prostatektomii typu *nerve-sparing* 0,34, dla standardowej radykalnej prostatektomii 0,25 [8].

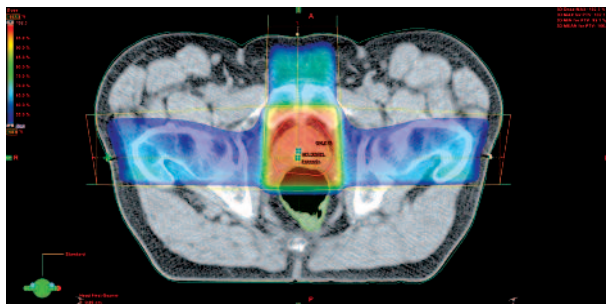
### Techniki teleradioterapii

Do lat 90. najczęściej używaną techniką w napromienianiu chorych na raka gruczołu krokowego była **radioterapia konwencjonalna**. W technice tej lokalizacji gruczołu krokowego dokonywano na podstawie obrazów fluoroskopowych. W celu prawidłowego skierowania wiązek promieniowania używano określonych punktów odniesienia anatomicznego: kości spojenia łonowego, głowy kości udowych oraz odbytnicy i pęcherza moczowego wypełnionego kontrastem. Stosowano ponadto standardowej wielkości pola napromieniania, na tyle duże, aby zminimalizować możliwość błędów geograficznego wynikającą z niedoskonałości technik obrazowania. Powodowało to konieczność objęcia w polu napromienianym dużych objętości sąsiadujących ze sterczem narządów krytycznych (odbytnicy, pęcherza moczowego), a także jelita cienkiego. Powyższa technika uniemożliwiała podanie na obszar stercza dawki 65–70 Gy, która obecnie jest uważana za niewystarczającą. Ponadto wiązała się z wyższym odsetkiem powikłań popromiennych ze strony narządów krytycznych. Pomimo znacznych niedoskonałości techniki konwencjonalnej pozwalała ona uzyskać zadowalające wyniki leczenia. Dziesięcioletnie przeżycia swoje dla raka stercza kształtowały się na poziomie 90% dla raka gruczołowego wysoko zróżnicowanego, 75% dla raka gruczołowego średnio zróżnicowanego i 50% dla raka gruczołowego nisko zróżnicowanego. Pięcioletnie przeżycia bez wznowy biochemicznej, oceniane w nowszych badaniach, gdy do praktyki klinicznej wprowadzono oznaczenia stężenia antygenu swoistego dla prostaty (*prostate specific antigen* – PSA), wynosiły 85% dla chorych z wyjściowym PSA < 4 ng/ml, 55% dla chorych z wyjściowym PSA 4–10 ng/ml, 45% dla chorych z wyjściowym PSA 10–20 ng/ml i 15% dla chorych z wyjściowym PSA > 20 ng/ml [9].

Wprowadzenie tomografii komputerowej do planowania leczenia, rozwój komputerowych systemów planowania oraz nowoczesne rozwiązania techniczne w przyspieszaczach liniowych zmieniły całkowicie oblicze współczesnej teleradioterapii. **Trójwymiarowa radioterapia konformalna** jest obecnie standardową techniką w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Technika ta związana jest z wykonaniem u chorego tomografii komputerowej w celu zaplanowania obszaru leczenia. Na podstawie tego badania lekarz radioterapeuta określa tzw. obszary tarczowe, w których należy podać zaplanowaną dawkę, oraz narządy krytyczne, w których dawka powinna być jak najmniejsza. Najczęściej klinicznym obszarem napromieniania (*clinical target volume* – CTV) jest gruczoł krokowy lub gruczoł krokowy z częścią pęcherzyków nasiennych. Do powyższego obszaru dodawany jest odpowiedni margines (zazwyczaj od 5 do 15 mm) uwzględniający ruchomość stercza w trakcie napromieniania oraz niedokładności odtwarzania ułożenia chorego podczas kolejnych frakcji leczenia. Powstały w ten sposób zaplanowany obszar napromieniania (*planning target volume* – PTV) powinien być w całości objęty przepisaną dawką. Najważniejszymi narządami krytycznymi w radioterapii chorych na raka gruczołu

krokowego są odbytnica, pęcherz moczowy, jelito cienkie i głowy kości udowych. Na podstawie określenia w kolejnych przekrojach tomograficznych objętości CTV i PTV, a także narządów krytycznych, w komputerowym systemie planowania przygotowany jest ostateczny plan napromieniania. Trójwymiarowa radioterapia konformalna umożliwia w dużym zakresie dostosowanie rozkładu dawki promieniowania do kształtu obszaru tarczowego z uwzględnieniem w najbliższym sąsiedztwie narządów krytycznych. Dzięki tej technice objętość napromienianych narządów krytycznych jest ograniczana o ok. 40–50% w porównaniu z techniką konwencjonalną [9]. Przykładowy obraz rozkładu izodoz w przygotowanym planie napromieniania oraz prezentację pozycji terapeutycznej pacjenta podczas napromieniania przy użyciu przyspieszacza liniowego przedstawiono na rycinie 1.

**Radioterapia z modulacją intensywności wiązki** (*intensity modulated radiation therapy – IMRT*) oraz inne techniki dynamiczne są związane ze zmiennością parametrów wiązki promieniowania w trakcie trwania jej emisji. W technice IMRT, w trakcie trwania pojedynczej frakcji napromieniania, kształt napromienianego pola stale się zmienia. Pozwala to na uzyskanie praktycznie dowolnego przestrzennego rozkładu dawki w obszarze napromienianym, a co za tym idzie – lepszej ochrony narządów krytycznych. Radioterapia z modulacją intensywności wiązki umożliwia również podanie wyższej dawki promieniowania jonizującego w obszarze stercza, przy zachowaniu dawek tolerancji dla narządów krytycznych, niż w przypadku trójwymiarowej radioterapii konformalnej. Pomimo stosowania coraz bardziej wyrafinowanych technik teleradioterapii umożliwiających uzyskanie dowolnego rozkładu dawki w napromienianym obszarze, problemem pozostaje nadal ruchomość narządów pomiędzy kolejnymi frakcjami oraz niedokładności w precyzyjnym odtwarzaniu ułożenia pacjenta na aparacie terapeutycznym. **Radioterapia sterowana obrazem** (*image-guided radiation therapy – IGRT*) jest nowoczesną techniką leczenia pozwalającą na zminimalizowanie tego problemu. Polega ona na przeprowadzaniu różnych badań obrazowych u pacjenta leżącego na aparacie terapeutycznym bezpośrednio przed każdą frakcją napromieniania i powoli staje się standardem w leczeniu chorych na raka stercza. Do technik IGRT zaliczamy m.in. systemy oparte na obrazach ultrasonograficznych, lokalizacji narządu za pomocą obrazów rentgenowskich znaczników wszczepionych w gruczoł krokowy, radiolokację specjalnych transponderów wszczepionych w obręb stercza, systemy wykorzystujące lokalizacyjną tomografię komputerową oraz użycie znaczników umieszczanych na skórze pacjenta i wykrywanych za pomocą kamer na podczerwień [10]. Radioterapia sterowana obrazem umożliwia jeszcze lepszą ochronę narządów krytycznych i dalszą eskalację dawki w obrębie narządu napromienianego. Metoda ta stosowana jest często w połączeniu z innymi technikami napromieniania (IMRT, techniki dynamiczne). W ciągu ostatnich 10 lat olbrzymim zainteresowaniem w środowisku radioterapeutów cieszy się zastosowanie **frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej** w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Radioterapia stereotaktyczna polega na podaniu kilku wysokich dawek frakcyjnych na obszar gruczołu krokowego, w związku z czym całkowity czas leczenia skraca się do kilku dni. W celu uniknięcia powikłań ze strony narządów krytycznych radioterapia stereotaktyczna wiąże się



Ryc. 1. Chory w pozycji terapeutycznej w trakcie napromieniania z użyciem akceleratora wysokoenergetycznego z przykładowym rozkładem izodozowym w technice trzypolowej

z koniecznością bardzo precyzyjnego unieruchomienia pacjenta, zastosowania technik radioterapii sterowanej obrazem (zazwyczaj znaczników złota wszczepionych w obręb stercza) oraz skomplikowanego algorytmu umożliwiającego „śledzenie” położenia guza przez wiązkę promieniowania. Wstępne dane analizujące toksyczność wczesną, późną oraz przeżycia bez wznowy biochemicznej chorych leczonych tą metodą są bardzo zachęcające [11, 12].

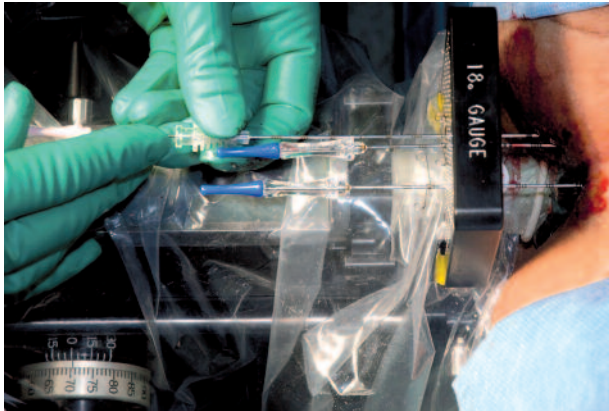
#### Przeciwwskazania do leczenia napromienianiem

Przeciwwskazaniami do radioterapii raka stercza jest obecność zapalnych chorób jelita grubego w wywiadzie (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, *colitis ulcerosa*) oraz przebyte napromienianie na obszar miednicy. Zaawansowany wiek chorych oraz choroby towarzyszące wpływające na stan ogólny mogą stanowić przeciwwskazanie względne i decyzje o podjęciu radioterapii podejmowane są w takich przypadkach indywidualnie.

#### *Brachyterapia śródkankowa wykorzystująca źródła o wysokiej aktywności*

Brachyterapia jest drugim podstawowym działem radioterapii, gdzie źródło promieniowania jonizującego umieszczone jest w guzie nowotworowym (ewentualnie w łożu po usuniętej zmianie) lub też w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Obecnie w użyciu klinicznym znajdują się różne radioizotopy, przygotowywane specjalnie na potrzeby medyczne (np. Ir-192, J-125, Co-60, Cs-137, Ru-106 i inne). Wśród zalet brachyterapii jedną z ważniejszych jest konformalny sposób leczenia, dający możliwość napromieniania leczonego narządu

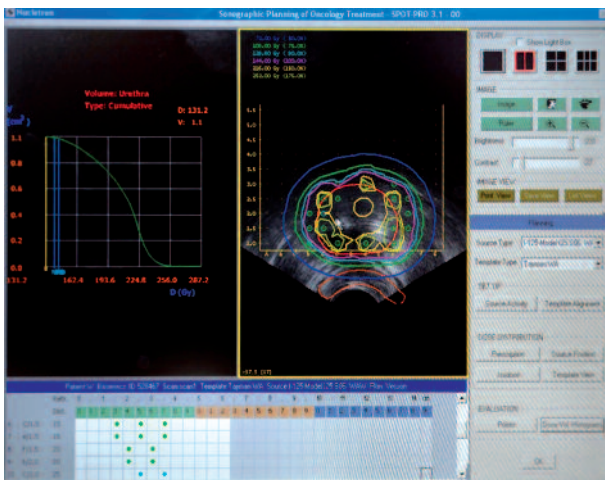




Ryc. 2. Implantacja prowadnic zawierających ziarna promieniotwórczego J-125 pod kontrolą TRUS



Ryc. 3. Technika HDR. Prowadnice śródtkankkowe podłączone kanałami łączącymi z aparatem HDR



Ryc. 4. Plan napromienienia przygotowany w komputerowym systemie planowania leczenia – technika LDR

wysoką dawką całkowitą przy znacznym ograniczeniu dawki pochłoniętej przez sąsiadujące narządy krytyczne. Podziały brachyterapii przebiegają wg różnych kryteriów: sposób stosowania (śródtkankowa, dojamowa, wewnątrzprzewodowa, powierzchniowa), czas pozostawania źródła w leczonym obszarze (czasowa, stała – permanentna) czy też moc dawki stosowanego źródła [*low dose rate* (LDR) – źródła o niskiej mocy dawki 0,5–2 Gy/h; *medium dose rate* (MDR) – pośredniej mocy dawki 2–12 Gy/h i *high dose rate* (HDR) – moc dawki powyżej 12 Gy/h]. Postęp w zakresie obrazowania i rekonstrukcji, a tym samym precyzyjnego definiowania obszarów tarczowych (USG, CT, MR), wprowadzenie do praktyki klinicznej techniki tzw. źródła kroczącego czy ładowania następczego oraz zastosowania komputerowych systemów planowania leczenia i optymalizacji rozkładów dawki przyczyniły się do unowocześnienia i popularyzacji tej dziedziny onkologii. Brachyterapia śródtkankowa HDR w leczeniu raka gruczołu krokowego jest stosowana zarówno jako metoda samodzielna, jak i w skojarzeniu z teleradioterapią [13]. Kryteria kwalifikacji chorych do samodzielnej brachyterapii HDR lub do napromieniania skojarzonego różnią się w protokołach przyjętych przez ośrodki onkologiczne. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (*American Brachy-*

*therapy Society* – ABS) ograniczają wyłącznie brachyterapię HDR do przypadków o niskim stopniu zaawansowania i korzystnych czynnikach rokowniczych (stopień zaawansowania klinicznego T1-2a, stężenie PSA < 10 mg/ml, zróżnicowanie histopatologiczne tkanek nowotworu do 6 w skali Gleasona) [14]. Technika zabiegu brachyterapii śródtkankowej opiera się na obrazowaniu ultrasonograficznym [przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne stercza (*transrectal ultrasonography* – TRUS)]. Aplikację przeprowadza się najczęściej w znieczuleniu podpajęczynówkowym w warunkach bloku operacyjnego. Obrazowanie narządu jest zintegrowane z komputerowym systemem planowania leczenia w czasie rzeczywistym i pozwala na precyzyjne zaplanowanie liczby, jak i lokalizacji prowadnic śródtkankowych wprowadzanych przekroczeniowo, stanowiących kanał przesuwu źródła promieniotwórczego lub, jak w technice LDR, kanał wprowadzania implantów stałych [13–16]. Poszczególne etapy implantacji prowadnic, napromieniania i prezentacji przygotowanego planu napromieniania przedstawiono na rycinach 2.–4.

### Brachyterapia śródtkankowa z wykorzystaniem źródła o niskiej mocy dawki – implanty stałe

Obecnie najpopularniejszymi źródłami promieniotwórczymi stosowanymi do aplikacji stałych są ziarna zawierające J-125. Są one emiterni promieniowania  $\beta$  i  $\gamma$  o czasie połowicznego rozpadu korzystnym klinicznie i radiobiologicznie. Do leczenia śródtkankowego z wykorzystaniem źródeł o niskiej mocy dawki kwalifikowani są chorzy na niezawansowanego raka gruczołu krokowego bez niekorzystnych czynników ryzyka nawrotu miejscowego choroby i wystąpienia przerzutów odległych: stopień zaawansowania klinicznego T1a, T1b, T1c, T2a NOMO, zróżnicowanie histopatologiczne tkanek nowotworu w skali Gleasona do 6, stwierdzone stężenie PSA do 10 ng/ml. Objętość stercza oceniana w badaniu TRUS nie powinna przekraczać 50 ml. Przeciwwskazaniami do napromieniania stercza powyższą metodą poza czynnikami klinicznymi jest położenie części narządu za spojeniem łonowym, co uniemożliwia prawidłowe aplikowanie prowadnic ze źródłami, stan po zabiegu przezcewkowej elektroresekcji prostaty (*transurethral resection of the prostate* – TURP) z klinowym usunięciem części okołocewkowych gruczołu krokowego, przewidywany czas prze-

życia poniżej 5 lat, brak zgody chorego na proponowany sposób leczenia, inne poważne choroby towarzyszące uniemożliwiające znieczulenie lub prawidłowe ułożenie chorego w pozycji terapeutycznej z odwiedzeniem i zgięciem kończyn dolnych w stawach biodrowych oraz radioterapia na obszar miednicy małej w wywiadzie [9]. Technicznie zabieg implantacji ziaren zawierających źródła promieniotwórcze jest zbliżony do techniki HDR. Najczęstszymi powikłaniami związanymi z zabiegiem są krwimocz i ostre zatrzymanie moczu wynikające z obrzęku gruczołu krokowego, wymagające założenia cewnika do pęcherza moczowego. W analizowanych grupach chorych powikłania te nie przekraczają 10% [17]. Wczesne i późne odczyny popromienne przedstawiono w tabeli 1.

### Skojarzone napromienianie radykalne

Obserwacje kliniczne wskazują, że główną przyczyną niepowodzeń radioterapii raka gruczołu krokowego jest niewyleczenie miejscowe [18–20]. Spowodowało to wprowadzanie do praktyki klinicznej protokołów leczenia eskalujących dawkę całkowitą promieniowania jonizującego. Jedną z metod miejscowego podwyższenia dawki jest skojarzenie teleradioterapii i brachyterapii śródtkankowej. Wyniki badań nad eskalacją dawki całkowitej przez skojarzenie teleradioterapii i brachyterapii HDR wykazały, że wpływa ona na: wzrost prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego, wydłużenie czasu do wznowy biochemicznej oraz długość przeżycia całkowitego [21–23]. Szczególną korzyść z tej formy leczenia odnoszą chorzy z grupy IRCa (o pośrednim stopniu ryzyka wznowy miejscowej) oraz HRPCa (o wysokim stopniu ryzyka nawrotu miejscowego): stopień zaawansowania klinicznego > T2a; stężenie PSA > 10 ng/ml; zróżnicowanie histopatologiczne utkania nowotworu powyżej 6 w skali Gleasona [24, 25].

Europejska Grupa do Spraw Brachyterapii (GEC/ESTRO) i Europejskie Towarzystwo Urologii (EAU) opracowały w 2005 r. wspólne kryteria kwalifikacji chorych do radioterapii skojarzonej. Zgodnie z tymi kryteriami do skojarzonej radykalnej radioterapii kwalifikujemy chorych w stopniu zaawansowania miejscowego T1b–T3b, w każdym stopniu złożoności histopatologicznej w skali Gleasona, przy stwierdzeniu wyjściowego stężenia PSA większego niż 50 ng/ml, bez obecności przerzutów odległych. Jako przeciwwskazania wymieniane są: spodziewany czas przeżycia poniżej 5 lat, naciekanie zwieracza zewnętrznego szyi pęcherza moczowego, obecność przerzutów nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych lub przerzutów odległych. Ponadto jako przeciwwskazania względne brano są pod uwagę: objętość gruczołu krokowego powyżej 60 ml, przebyty w ciągu 6 miesięcy przed leczeniem zabieg przezcewkowej resekcji części stercza, odległość między ścianą odbytnicy a torebką stercza w badaniu TRUS poniżej 5 mm, nasilone objawy przeszkody podpęcherzowej, brak technicznych możliwości przeprowadzenia implantacji (spojenie łonowe) lub problemy w ułożeniu chorego w pozycji ginekologicznej (np. przy chorobie zwyrodnieniowej stawów biodrowych), a także przeciwwskazania anestezyjologiczne.

### Powikłania po radioterapii

Powikłania po radioterapii wynikające z reakcji tkanek na promieniowanie jonizujące dotyczą zarówno samego gruczołu krokowego, jak i narządów sąsiadujących, przede wszystkim odbytnicy i pęcherza moczowego. Najczęstszymi objawami klinicznymi są: częstomocz, parcia naglące, nietrzymanie moczu, krwimocz i dolegliwości bólowe zarówno podczas mikcji, jak i samoistne. Ich nasilenie zwią-

**Tabela 1.** Stopnie nasilenia odczynów popromiennych układu moczowego wczesnych i późnych

Wczesne odczyny popromienne wg skali EORTC	Późne odczyny popromienne wg skali RTOG/SOMA
I. Częstotliwość mikcji oraz nocne oddawanie moczu są dwukrotnie większe niż przed leczeniem. Chory zgłasza bolesne lub utrudnione oddawanie moczu i/lub parcia naglące.	Epizody nietrzymania moczu występują rzadziej niż raz w tygodniu. Nocne oddawanie moczu zgłaszane jest przez chorego do dwóch razy na dobę, hematuria mikroskopowa. W badaniu cystoskopowym stwierdza się cechy nieznacznej atrofii błony śluzowej oraz nieliczne teleangiektazje.
II. Częstotliwość mikcji oraz nocne oddawanie moczu co godzinę. Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu oraz parcia naglące występują w nasileniu wymagającym podania niesteroidowych leków przeciwbólowych.	Epizody nietrzymania moczu rzadziej występują codziennie. Nocne oddawanie moczu zgłaszane jest przez chorego częściej niż 2 razy na dobę. W badaniu cystoskopowym stwierdzane są uogólnione teleangiektazje błony śluzowej pęcherza moczowego. Okresowo pojawia się hematuria makroskopowa, chory wymaga podania niesteroidowych leków przeciwbólowych.
III. Częstotliwość mikcji oraz nocne oddawanie moczu częściej niż co godzinę. Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu oraz parcia naglące występują w nasileniu wymagającym narkotycznych leków przeciwbólowych. Stwierdzana jest makroskopowa hematuria.	Chory zgłasza stałe nietrzymanie moczu. Nocne oddawanie moczu co godzinę, wymagane są zabiegi poszerzania dróg moczowych. W badaniach urodynamicznych rejestrowane jest zmniejszenie objętości pęcherza moczowego poniżej 150 ml. Nasilenie hematurii powoduje konieczność transfuzji krwi. W badaniu klinicznym stwierdza się obecność przetok moczowo-płciowych. Chory wymaga podania narkotycznych leków przeciwbólowych.
IV. Objawy jak wyżej. Nasilenie hematurii powoduje konieczność transfuzji krwi. Rozpoznawane jest wrzodzenie lub martwica ściany pęcherza moczowego lub jelita grubego.	Z powodu znacznego zwężenia dróg moczowych istnieje konieczność stałego cewnikowania lub wykonania zabiegu cystektomii. Ciężkie krwotoczne zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej pęcherza moczowego wymaga stałego cewnikowania lub cystektomii.

zane jest m.in. z podaną dawką całkowitą, zastosowaniem w schemacie leczenia podwyższonych dawek frakcyjnych oraz dużą objętością bloku tkanek napromienianych. W obserwacjach po leczeniu oceniane są tzw. wczesne (w trakcie trwania radioterapii i do 3 miesięcy po jej zakończeniu) i późne (powyżej 90 dni od zakończenia napromieniania) odczyny popromienne. Jakościowa i ilo-

ściowa ich ocena opisywana jest w stopniach od 0 do IV. Objawy wczesnych i późnych odczynów popromiennych dotyczących układu moczowego w kolejnych stopniach nasilenia przedstawiono w tabeli 1. W tabeli 2. podsumowano zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego z różnych grup ryzyka nawrotu miejscowego.

**Tabela 2.** Radioterapia radykalna w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego wg wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Grupa	Charakterystyka grupy wg NCCN	Proponowany schemat leczenia z udziałem radioterapii
niskiego ryzyka nawrotu miejscowego	stopień zaawansowania klinicznego T1–T2a zróżnicowanie histopatologiczne w skali Gleasona $\leq 6$ i stężenie PSA $< 10$ ng/ml	radioterapia 3D konformalna lub IMRT, z zastosowaniem technik IGRT, z eskalacją dawki całkowitej do poziomu $> 74$ Gy (np. brachyterapia), bez napromieniania węzłów chłonnych miednicy, bez hormonoterapii lub brachyterapia LDR ( <i>seed's</i> ), ewentualnie z 3-miesięczną neoadiuwantową blokadą hormonalną
pośredniego ryzyka nawrotu miejscowego	stopień zaawansowania klinicznego T2b–T2c lub zróżnicowanie histopatologiczne w skali Gleasona 7, lub stężenie PSA 10–20 ng/ml	radioterapia 3D konformalna lub IMRT, z zastosowaniem technik IGRT, z eskalacją dawki do 76–80 Gy (np. brachyterapia), z 4–6-miesięczną blokadą hormonalną, można rozważyć napromienianie węzłów chłonnych miednicy
wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego	stopień zaawansowania klinicznego T3a lub zróżnicowanie histopatologiczne w skali Gleasona 8–10, lub stężenie PSA $> 20$ ng/ml	radioterapia 3D konformalna lub IMRT, z zastosowaniem technik IGRT, z eskalacją dawki do 76–80 Gy (np. brachyterapia), z 2–3-letnią blokadą hormonalną, z napromienianiem węzłów chłonnych miednicy

## Piśmiennictwo

- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Wydawnictwo Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; Warszawa 2010.
- Awan SB, Hussain M, Dini SA. Historical review of interstitial prostate brachytherapy. *Iran J Radiat Res* 2008; 5: 153-68.
- Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. *Radiology* 1973; 106: 407-18.
- Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel [no authors listed]. *NCI Monogr* 1988; 7: 3-6.
- Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 789-93.
- Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128: 502-4.
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, 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.
- Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1063-8.
- Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43: 316-81.
- Miszczyk L, Leszczyński W, Szczepanik K, et al. Comparison of two image guided radiation therapy (IGRT) methods used for prostate cancer patients – CBCT and 2D-2D kV. *Przegl Lek* 2008; 65: 315-20.
- King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Feb 5.
- Aznar MC, Petersen PM, Logadottir A, et al. Rational radiotherapy for prostate cancer in clinical practice. *Radiother Oncol* 2010; 97: 480-4.
- Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P, et al. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego. *Urol Pol* 2007; 60: 5-11.
- Kovacs G, Potter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 137-48.
- Astrom I, Pedersen D, Mercke C, et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 157-61.
- Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer/Radiotherapie* 2008; 12: 512-4.
- Akimoto T, Katoh H, Noda S. Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 472-8.
- Bachand F, Martin AG, Beaulieu I, et al. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 679-84.
- Carpenter TJ, Forsythe K, Kao J, et al. Outcomes for patients with extraprostatic prostate cancer treated with trimodality therapy, including brachytherapy, external beam radiotherapy, and hormone therapy. *Brachytherapy* 2011; 10: 261-8.
- Chen Y-C, Chuang C-K, Hsieh M-L, et al. High-dose-rate brachytherapy plus external beam radiotherapy for T1 to T3 prostate cancer: an experience in Taiwan. *Urology* 2007; 70: 101-5.
- Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. 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.
22. Deutsch I, Zalefsky MJ, Zhang Z, et al. Comparison of PSA relapse-free survival In patients treated with ultra-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 2010; 9: 313-8.
  23. Galalae RM, Martinez AA, Mate T, et al. 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.
  24. Ghadjar P, Rentsch CA, Isaak B, et al. Urethral toxicity vs. Cancer control- Lessons to be learned from high-dose rate brachytherapy combined with intensity-modulated radiation therapy in intermedia and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2011; 10: 286-94.
  25. Hoskin P. High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 285-8.

**Adres do korespondencji****Anna Kulik**

Zakład Brachyterapii  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: anak7@wp.pl