

Brachyterápiás boost besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatatarák kezelésében: első hazai tapasztalatok

Ágoston Péter,¹ Major Tibor,¹ Somogyi András,¹ Szűcs Miklós,³ Danczig Ágnes,² Lövey József,¹ Polgár Csaba,¹ Fodor János,¹ Németh György,¹ Kásler Miklós⁴

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás, ²Aneszteziológiai- és Intenzívterápiás Osztály, Semmelweis Egyetem, ³Urológia Klinika, ⁴Onkoterápia Tanszék, Budapest

Cél: Az intézetünkben bevezetett ultrahang- (UH) vezérelt interstitialis prosztata brachyterápiás (BT) technika és korai eredmények ismertetése. Módszerek: Az Országos Onkológiai Intézet Sugarterápiás Osztályán 2001 decembere és 2002 júliusa között 10 klinikailag lokalizált, nagy kockázatú prosztata dagányos betegnél végeztünk kombinált külső és nagy dózisteljesítményű (HDR) BT-s „boost” sugárkezelést. A külső besugárzás CT alapján tervezett kismedencei 46 Gy, majd a prosztatára és vesicula seminalisokra 60 Gy dóziséig kiegészített konformális fotonbesugárzásból állt. A BT-s boost kezelést a teleterápia első négy hetében adtuk. Kilenc beteg teljes androgénblokádot is kapott. Az interstitialis BT-t spinális anesztéziában végeztük. Transrectalis UH-vezérléssel fém tűket implantáltunk a prosztatába. Az Ir-192 sugárforrást távvezérelt, utántöltéses módszerrel juttattuk a tűkbe. A besugárzástervezéshez transzverzális UH-képeket használtunk. A céltér fogat az egész prosztata volt. Az implantált tűk medián száma 9 volt (tartomány: 5-13). A prosztata felszínére normalizált dózis 8 vagy 10 Gy volt, az urethra vagy rectum maximális dózisa az előírt dózis 125%-a, illetve 80%-a alatt maradt. A kezelés okozta akut mellékhatásokat lejegyeztük és a betegek PSA- (prosztata specifikus antigén) értékeit rendszeresen ellenőriztük. Eredmények: Az előírt sugárkezelést valamennyi betegnél sikeresen elvégeztük. A sugárkezelés befejezésétől számított követési idő medián értéke 6 hónap (tartomány: 2-11 hónap) volt. Műtéti szövödmény (hólyagpunkció okozta haematuria) két esetben fordult elő, mely konzervatív kezelésre megszűnt. Akut mellékhatást négy betegnél észleltünk: Grade 2-es urogenitális gyulladás 4, proctitis 2 esetben fordult elő. PSA-relapsus eddig egyik betegnél sem alakult ki. Következtetések: Tanulmányunkban ismertettük a prosztatatarák sugárkezelésében hazánkban elsőként bevezetett interstitialis BT-s boost kezelést. Az UH-ra alapozott besugárzástervezés valamennyi esetben megfelelő dóziseloszlást eredményezett. A perioperatív és az akut szövödmények gyakorisága megegyezett az irodalomból ismert adatokkal. Megfelelő technikai háttér és kellően összehangolt csoportmunka szükséges a jó minőségű kezeléshez. *Magyar Onkológia 48:81-88, 2004*

Purpose: To describe the technique and early results of ultrasound (US)-guided interstitial prostate brachytherapy (BT) introduced at our institute. Materials and methods: Between December 2001 and July 2002, ten patients with clinically localised, high risk prostate cancer were treated with external beam irradiation and high dose rate (HDR) BT boost at the Radiotherapy Department of National Institute of Oncology, Budapest. Using CT based treatment planning, 46 Gy was delivered to the whole pelvis and then the prostate and vesicles were treated up to a total dose of 60 Gy by conformal external beams. BT boost was given in the first four weeks of external irradiation. Nine patients were under total androgen blockade. The interstitial BT was performed in spinal anaesthesia. Steel needles were implanted into the prostate using transrectal US guidance. The Ir-192 HDR isotope was loaded into the needles by remote control after-loading equipment. Treatment planning was based on transversal ultrasound images. The target volume was the whole prostate. The median number of inserted needles was 9 (range: 5-13). The prescribed dose to the surface of the prostate was 8 or 10 Gy, and the maximum reference dose of the urethra or rectum was less than 125% and 80% of the prescribed dose, respectively. PSA (prostate specific antigen) levels and acute side effects were monitored and documented regularly. Results: The prescribed treatment was completed on all patients. The median follow-up time from the completion of the radiotherapy was 6 months (range: 2-11 months). Perioperative side effects (haematuria caused by puncture of the bladder) occurred in two cases. Acute grade 2 toxicity was observed in four patients: genitourinal inflammation in 4, and proctitis in 2 cases. No PSA relapse occurred so far. Conclusion: In our study we described our technique of interstitial BT boost as a part of prostate radiotherapy used for the first time in Hungary. The US based treatment planning resulted in adequate dose distribution in all cases. Incidence of perioperative and acute side effects were comparable to data known from the literature. Appropriate technical background and well organised team work are needed to ensure the good quality of the treatment. *Ágoston P, Major T, Somogyi A, Szűcs M, Danczig Á, Lövey J, Polgár C, Fodor J, Németh G, Kásler M. Brachytherapy boost irradiation in the treatment of high risk, localised prostate cancer. Initial national experience in Hungary. Hungarian Oncology 48:81-88, 2004*

Bevezetés

Magyarországon 2001-ben 2444 új prosztatarákot regisztráltak, és 1372 férfi halt meg a betegség miatt (35). Hazánkban a férfiaknál a prosztatarák a 4. daganatos halálok (37, 44). A prosztatarák előfordulása világszerte magas. 1999-ben az Egyesült Államokban 179300 új esetet jelentettek, és 37000-en haltak meg a betegségben (29). Az EU országaiban a férfiak összes daganatos megbetegedései között 12%-os a prosztatarák aránya (5).

A klinikailag lokalizált prosztata-daganat optimális kezelése vitatott. Rizikótényezőktől és a várható élettartamtól függően választható az obszerváció, a radikális prosztatektómia, vagy a radikális sugárterápia és a hormonterápia az előbbiekkal kombinálva (4, 13).

A klinikailag lokalizált prosztata-daganatokat a kiújulási hajlamuk szerint három csoportba sorolják: kis, közepes és nagy kockázatú daganatok. A besorolás a következő független prognosztikai jellemzők alapján történik: kezelés előtti PSA-szint, szövettani differenciáltság foka és klinikai stádium (38). A kockázati csoportok kialakításában nincs konszenzus (30, 13), többféle osztályozás is elfogadott. Az intézetünkben használt besorolást az 1. táblázat ismerteti.

Nagy kockázatú betegek sugárkezelésénél régebben az egyedüli teleterápia volt a standard kezelés: 46–50 Gy kismedencei és további 16–24 Gy besugárzás a prosztata és közvetlen környezetére. A módszerrel az 5 éves túlélés 45–65%, a lokoregionális recidíva aránya kb. 25% (20, 50), a biokémiai relapsusráta 70–80%-os volt (40). A posztirradiációs pozitív rebiopsziák aránya

szintén magas, 30–80% volt (9). Mint ismert, a kezelés utáni pozitív biopszia a túlélés negatív prediktora (10).

Az utóbbi évtizedben az eredmények javítása céljából a sugárterápiás kezelést hormonkezeléssel kombinálták. Az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) randomizált vizsgálatában lokálisan előrehaladott prosztatarákban a neoadjuváns teljes androgénblokkád szignifikánsan javította a lokális tünetmentes-, a távoli áttétmentes-, valamint a progressziómentes túlélést (38) az önmagában adott sugárkezeléshez képest. Az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) randomizált vizsgálatában a 3 évig tartó androgénblokkád az 5 éves betegségmentes túlélést 37%-kal ($p=0,0001$), a túlélést 16%-kal ($p=0,0002$) javította (8) az egyedüli sugárkezelésben részesült betegek eredményeihez képest.

Lokálisan előrehaladott prosztataráknál a dóziszskaláció hatását vizsgáló tanulmányokban (48, 51) a 70 Gy-nél nagyobb dózis javította a betegség biokémiai kontrollját (PSA-relapsusmentes túlélés). A dóziszemelés azonban a mellékhatások (gastrointestinalis és urogenitalis toxicitás) arányát is jelentősen növelte (52). Az utóbbi évek technikai fejlődése lehetővé tette a kritikus szerveket kímélő sugárterápiás eljárások alkalmazását (3, 25). A háromdimenziós (3D) konformális besugárzásnál a referencia dóziszfelület pontosan követi a céltérfogat alakját, ezért a környező szervek sugárterhelése nagy célterület-dózis mellett is elfogadható. A konformitás intenzitásmódult besugárzással tovább javítható. Teleterápiás eljárásoknál a napi mezőbeállítások pontatlansága („set up error”), valamint a kezelés alatti szervemozdulások („organ motion”) miatt szükséges biztonsági zóna a daganat potenciális kiterjedésénél (klinikai céltérfogat) nagyobb céltérfogat eredményez. A biztonsági zóna nagysága a kritikus szervek anatómiai helyzetétől függően 0,5–2 cm között változik.

A dózisznövelés lehetséges BT-val is, mellyel a teleterápia fent ismertetett hátrányai mérsékelhetők. Egyik módszer a külső sugárkezelés és BT kombinációja, amely során a prosztata és nyirokregiójának külső besugárzása mellett kiegészítő BT-s kezelést végzünk. A BT-nak az időegység alatt leadott dózis mértéke szerint két fő formáját különböztetjük meg: az alacsony dózisteljesítményű (I-125 vagy Pd-103 izotóppal végzett permanens), ún. „low dose rate” (LDR) implantáció, és a nagy dózisteljesítményű (Ir-192 izotóppal végzett), ún. „high dose rate” (HDR) besugárzás (6). HDR technikánál a tűk prosztatába történő bevezetések a sugárforrás még a készülék tárolóegységében van és csak a kezelés indításakor kerül a tűkbe. A kezelés alatt egyedül a beteg tartózkodik a sugárvédett kezelő helyiségben. A kis-méretű sugárforrást (3,5×1,1×1,1 mm) egy léptető motor a forráshoz rögzített fémkábel mozgatósával viszi az egyes tűkbe a meghatározott megállási pozíciókba, és tartja ott a tervezés során kiszámított besugárzási időtartamra. A végleges dóziszeloszlás az összes tüben történt besugárzás eredőjeként alakul ki.

1. táblázat.
Kockázati csoportok
rizikófaktorok szerint

Kockázati csoport	Jellemzők
Kis	PSA ≤ 10 és Gleason score ≤ 6 / WHO Gr. I és T státus ≤ T2a
Közepes	PSA > 10-20 és Gleason score ≤ 8 / WHO Gr. II és T státus ≤ 2b, vagy PSA ≤ 10 és Gleason score = 7 ill. 8 / WHO Gr. II vagy T státus = T2b
Nagy	PSA > 20, vagy Gleason score 9,10 / WHO Gr. III vagy T státus ≥ T3a

Közlésre érkezett: 2003. február 21.
Elfogadva: 2003. augusztus 1.

Levelezési cím: dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai
Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9., Tel.: 224 86 00, Fax: 224 86 20,
E-mail: agostonp@oncol.hu

Intézetünkben 1996 óta végzünk konformális prosztatabesugárzást (1). Protokollunk szerint nagy kockázatú, lokalizált prosztataadaganat esetében a sugárkezelés előtti 3–6 hónapos teljes androgénblokádnak után a kismedencére 46 Gy fotonbesugárzást adunk (ap-pa vagy négy box mező), majd a prosztatára-vesicula seminalisokra konformális eljárással folytatjuk a kezelést 66–74 Gy összdózisig (7, 36). A teleterápia HDR BT-val történő kiegészítését 2001 decemberében vezetjük be. Dolgozatunkban a módszer bevezetésével szerzett tapasztalatainkról és kezelési eredményeinkről számolunk be.

Anyag és módszerek

Betegek

2001 decembere és 2002 júliusa között 10 nagy kockázatú, klinikailag lokalizált (T1c-3b N0 M0) prosztatatumoros betegnél végeztünk kombinált sugárkezelést. A betegek átlagos életkora 64,1 év (tartomány: 55–72 év) volt. Besugárzás előtt valamennyi betegnél prosztatabiopsziával igazolták a malignitást. A kezelés előtti PSA-érték és szövettani grade minden betegnél ismert volt. A klinikai stádiumba sorolás kismedencei CT/MR-, rektális digitális- és transzrektális UH-(TRUH) vizsgálat összegzett eredménye alapján történt. Eltérő leletek esetén a magasabb T kategóriába soroltuk a beteget. A betegek prognosztikai jellemzőit a 2. táblázat ismerteti. A sugárterápiát egy kivétellel valamennyi betegnél 2–5 hónapos teljes androgénblokádnak előzte meg, mely a kezelés alatt is folytatódott.

Sugárterápia

Teleterápia

A külső besugárzást megavoltos (18 MV) konformális (négy mezős, box technika, multileaf kollimátor) módon végeztük. Az egész kismedencére 46 Gy besugárzást adtunk (2 Gy/nap), majd a prosztata és a vesicula seminalisok dózisát 60 Gy-ig emeltük.

Brachyterápia

A BT-s dózist valamennyi betegnél egy frakcióban szolgáltattuk ki. A tüzelés két betegnél közvetlenül megelőzte a teleterápiát, a többinél a besugárzás 1–4. hetében történt. Az interstitialis kezelés során használt készülékeket és speciális eszközöket a 3. táblázat ismerteti.

A műtétet megelőző napon a betegnél profilaktikus antibiotikus kezelést kezdünk (általában 2x500 mg ciprofloxacinnal) és bélelőkészítést végzünk. A spinális anesztéziára a brachyterápiás kezelőhelyiségben kerül sor. A beavatkozás alatt a beteg kömetsző pozícióban van. Műteti előkészítés után ballonos hólyagkatétert vezetünk fel, a ballont kontrasztanyaggal, a hólyagot 100–150 ml fiziológiás sóoldattal töltjük fel. Ezt követően az

erre a célra kifejlesztett, a tér minden irányában állítható, UH-detektort fixáló-léptető állvány segítségével (1. ábra), a transzrektális fej intrarectalis, caudo-cranialis irányú mozgásával transzverzális és longitudinális síkokban feltérképezzük a prosztatát és környezetét. Az UH-állvány és a detektor megfelelő beállítása biztosítja, hogy az urethra a középvonalban a detektorral párhuzamosan fusson. Ezt követően meghatározzuk az alap-, a referencia- és az apex síkokat. Alapsíknak tekintjük a hólyagalap és a prosztatabázis érintke-



1. ábra. Az UH-fejet rögzítő-léptető, a tér minden irányában állítható állvány

Jellemző	n
*Kezelés előtti PSA (ng/ml)	
≤ 10	2
10,1 – 20	2
> 20	6
Klinikai T státus	
T1c-T2a	4
T2b-T3b	6
Szövettani grade	
Gr. I	1
Gr. II	6
Gr. III	3

* A kezelés előtti PSA átlaga 38,11 ng/ml (tartomány: 6-124)

2. táblázat. A betegek megoszlása prognosztikai tényezők szerint

3. táblázat. Prosztatatüzelésnél használt készülékek és eszközök*

Készülék / Eszköz	Név / Gyártó cég
UH + rectalis fej (7,5 MHz)	Sonoline SE1 / Siemens
Rögzítő állvány + sablon	- / Országos Onkológiai Intézet
DICOM képátviteli rendszer	NucUCS / ETIAM-Nucletron
Féműtők	200 mm-es féműtő / Nucletron
Háromdimenziós tervezőrendszer	PLATO Afterloading v14,1 / Nucletron
Besugárzó készülék	MicroSelectron-HDR / Nucletron

* A speciális rögzítő állvány és a sablon intézetünk műhelyében készült, a többi készülék kereskedelmi forgalomban kapható.

zési síkját. Referenciasíknak a prosztatata legnagyobb transzverzális keresztmetszetét választjuk. A tűzdelést a prosztatata rögzítésével kezdjük. A prosztatata laterális állományába 2-4 tűt szúrunk a referenciasíkig. A rögzített prosztatáról a léptető segítségével 0,5 cm-enként UH-képeket készítünk (a hólyagalaptól az apexig) a besugárzástervezéshez (2. ábra).

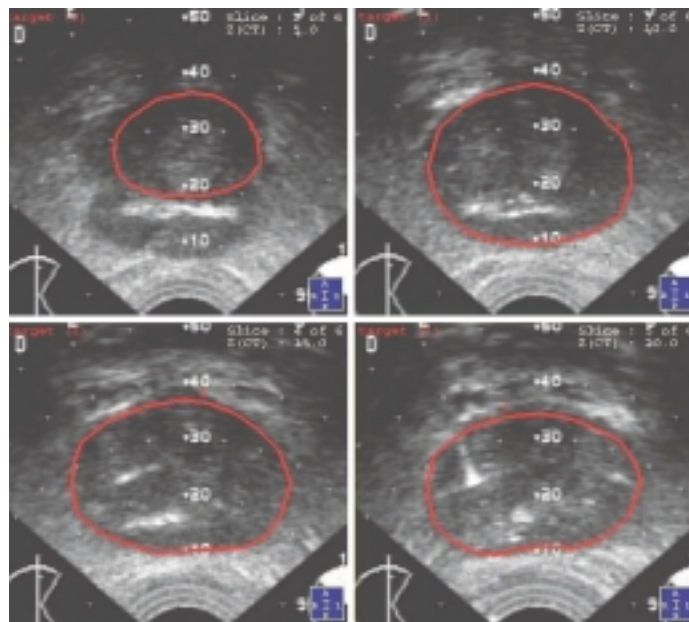
A vezető sablon (3. ábra) segítségével a peri-neumon át – a periurethralis területet kivéve – egyenletesen szélesztve fém tűket szúrunk a prosztatába (4. ábra). Implantáció közben a tűk transzverzális pozícióját a referenciasíkra állított rectalis UH-fejjel ellenőrizzük (5. ábra). Ha a tűk pozíciója nem megfelelő, azt újraszúrással, manuális vezetéssel korrigáljuk. Ezt követően a tűk egyedi mélységi bevezetését longitudinális UH-síkokon, valamint kontrasztanyagot hólyagfeltöltés után anterior-poszterior irányú röntgenfelvételen is ellenőrizzük (6. ábra).

tés után anterior-poszterior irányú röntgenfelvételen is ellenőrizzük (6. ábra).

A prostatatábazis megfelelő dózisaához a tűk végének a bázis síkját el kell érnie (17). A kezelés előtt a transzducert a rectumból kihúzzuk (a rectalis dózis csökkentésére), majd a elvégezzük a kezelést.

A kezelés alatt a vezérlő helyiségből monitoroztuk a betegeket. A besugárzás időtartama kb. 8-12 perc volt. Kezelés után a tűket eltávolítottuk, és a gátra nyomókötést helyeztünk. A műtéti beavatkozás időtartama átlagosan 2 óra 30 perc (tartomány: 2 óra 10 perc – 3 óra 20 perc) volt. A postradiochirurgiás medicatio három napig tartott. A posztoperatív dysuria csökkentésére napi 2x5 mg alfuzosimet adtunk. A betegeket a spontán vizelet megindulása, kielégítő vizeletürítés után emittáltuk. A külső besugárzást a katéter

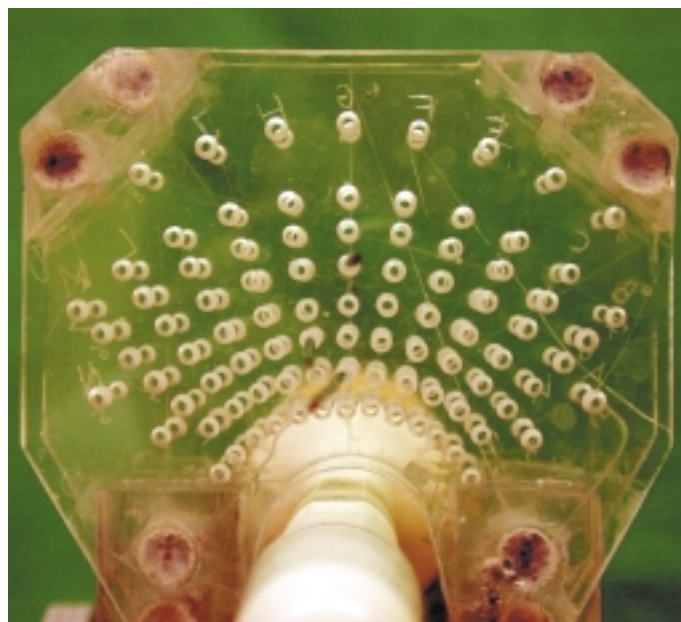
2. ábra. 5 mm-ként felvett transzverzális UH-képek a prosztatáról a célterület kontúrjaival



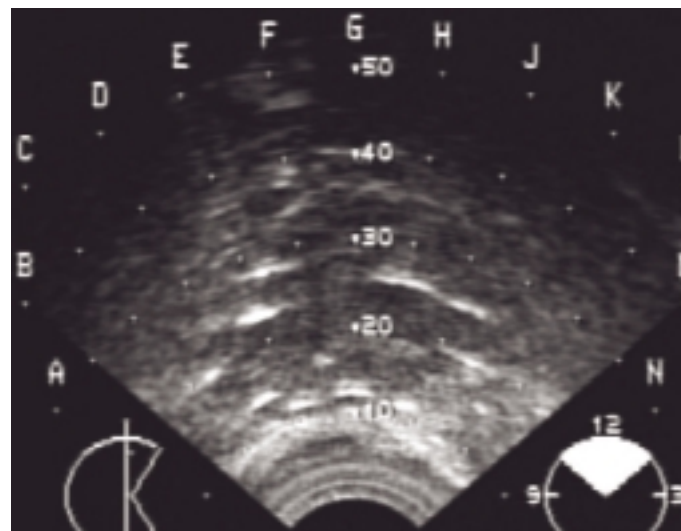
4. ábra. A prosztatába implantált tűk az afterloading készülékhez való csatlakoztatás előtt



3. ábra. Sablon a tűk bevezetésére szolgáló furatokkal és az UH-detektorral, a beteg felől nézve



5. ábra. Transzverzális UH-kép a tűk térbeli helyzetének ellenőrzésére. Az echodenz területek mutatják a tűk valódi pozícióját

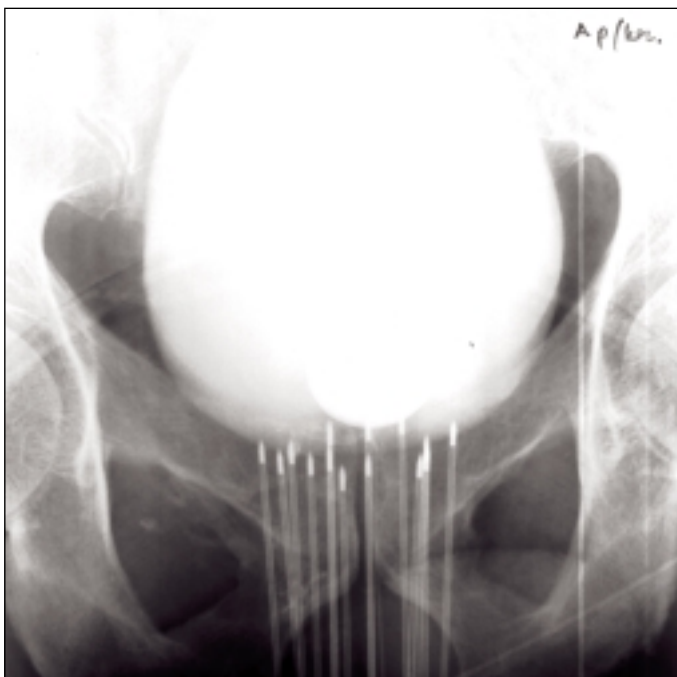


eltávolítása utáni napon (a tüzelést követő 2-5. napon) folytattuk.

Besugárzástervezés

A prosztatara rögzítése után készített UH-s szelet-sorozatot számítógépes hálózaton DICOM protokoll szerint a tervezőrendszerbe küldjük. Minden szeleten berajzoljuk a prosztatákontúrokat, valamint az urethra- és rectum-referenciapontokat (7. ábra). A rectum-pontokat a transzverzális UH-síkokon a középvonalon az UH-detektor külső felszínétől anterior irányban 0,5 cm-re vesszük fel. Tervezési céltérfigatnak a prosztatát tekintjük (biztonsági zóna nélkül). Az axiális UH-képeken láthatók az implantációs sablon (3. ábra) furatainak megfelelő pontok, melyeket egy betű-számkombinációval azonosítunk. A tűk koordináták által meghatározott valódi pozícióit beadjuk a tervezőrendszerbe. A tűkben a léptetési hosszakat úgy határozzuk meg, hogy az első és az utolsó forráspozíció az első és az utolsó prosztatákontúr tartalmazó síkban legyen. A dóziseloszlás számolásakor az ún. geometriai optimalizálási módszert használjuk (16). A prosztatákontúrokon egyenletesen helyezünk el referenciapontokat, és ezeknek az átlagára normalizáljuk a dóziseloszlást (100%-os dózis). A tervezés során meghatározzuk az urethra- és a rectum-pontok dózisértékét. A megállási időket manuálisan úgy határozzuk meg, hogy az urethra és a rectum maximális dózisa ne lépje túl a 125%, ill. 80%-ot. Az előírt dózist a 100%-os izodózisgörbére adjuk meg. Az előírt dózis 4 betegnél 8 Gy, 6-nál 10 Gy volt. Az elkészült besugárzási terv kezelési adatait (megállási pozíciók, besugárzási idők) digitálisan továbbítjuk az afterloading készülék vezérlőpultjába. Ellenőrzés után elvégezzük a kezelést.

6. ábra. A kezelés előtt készült kontrasztanyagossal készült röntgenfelvétel, a tűk longitudinális helyzetének ellenőrzésére



Eredmények

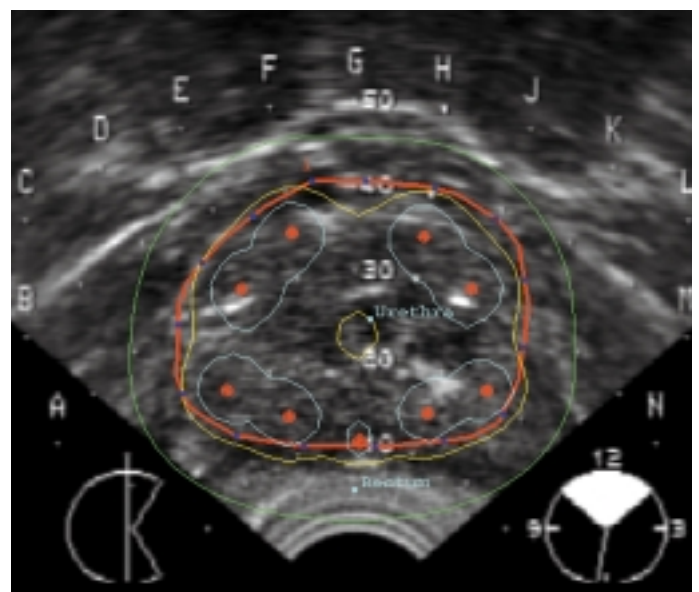
A sugárkezelést mind a 10 betegnél elvégeztük. A BT során az urethra maximális dózisértékének átlaga 10,8 Gy, a rectum-referenciapontokon számolt maximális dózisértékének átlaga 6,8 Gy volt. A prosztatára előírt dózis 4 betegnél 60 Gy tele + 8 Gy BT = 68 Gy, 6 betegnél 60 Gy tele + 10 Gy BT = 70 Gy volt. A BT után két betegnél észleltünk makroszkópos haematuriát, melynek oka az implantációs tű okozta hólyagpunkció volt. E két esetben a katétert fenntartottuk, a haematuria megszűntéig fiziológiai sóoldattal rendszeres hólyagöblítést végeztünk, per os aminokapronsavat és etamsylate-ot adtunk. A koagulumbépződést UH-val követtük. A haematuria 3-5 nap alatt megszűnt. A további 8 betegnél perioperatív szövődés nem volt. A betegek medián követési ideje a sugárkezelés befejezésétől számítva 6 hónap volt (tartomány: 2-11 hónap). Az akut posztirradiációs mellékhatásokat a 4. táblázat ismerteti. A mellékhatásokat az RTOG/EORTC ajánlása szerint osztályoztuk (11). Grade 2-es húgyúti szövődés 4 esetben alakult ki. Leggyakoribb panasz a sűrű vizelési inger és a gyenge vizeletsugár volt. Grade 2-es gastrointestinalis mellékhatás (proctitis) két esetben észleltünk. A betegkövetés alatt a hormonkezelteknél (9/10) a PSA-érték 0,5 ng/ml alatt volt. A nem hormonkezelteknél a PSA-érték a sugárkezelés után a kezelés előtti értéknek kevesebb, mint negyedére csökkent (57 ng/ml vs. 13 ng/ml).

4. táblázat. Akut mellékhatások a sugárterápia alatt és az azt követő 3 hónapban*

	gr. I	gr. II	gr. III	gr. IV	gr. V
Gastrointestinalis	5	2	0	0	0
Urogenitalis	3	4	0	0	0

* Az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) és az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) toxicitási skálája alapján (10)

7. ábra. Dóziseloszlás a referencia UH-síkon. A piros vonal mutatja a prosztata kontúrját, a dózisznormalizáláshoz használt, kék referenciapontokkal. A zöld, sárga és világoskék görbék az 50, 100 és 150%-os izodózisvonalakat jelölik. A képen az urethra- és a rectum-referenciapontok (világoskék) is láthatók.



Megbeszélés

Az utóbbi tíz évben intenzíven keresik a lokálisan előrehaladott, rossz prognózisú prosztatatumorok hatékonyabb kezelését. Az egyik irány a sugárterápia kombinálása androgéndepprivációval, amely a sugár- és hormonkezelés apoptózisra kifejtett additív hatására épít. A sugárkezelés előtt kezdett androgénblokádi megelőzi a metasztázisok kialakulását és citoreduktív hatása miatt csökkenti a besugárzandó céltérfogatot (8, 22). Más vizsgálatokban hormonkezeléssel vagy anélkül a biológiaiul effektív dózist növelik: konformális, illetve intenzitásmodulált besugárzással (52), proton- (43), LDR (40) vagy HDR (45) BT-s boost besugárzással. Irodalmi adatok szerint közepes és nagy kockázatú lokalizált prosztataadagnatnál a dóziszemelést a lokális és a biokémiai kontrollt is javítja (32, 41, 47, 48), de az optimális dóziszemelést mértéke még nem ismert (46).

A dózis HDR BT-s boosttal történő emelésének főbb előnyei a következők:

1. A HDR BT során a prosztata elmozdulása minimális és a dózis egy frakcióban történő kiszolgáltatásakor nincs a reprodukálásból eredő pontatlanság. A teljes kezelési idő 1–2 héttel csökkenthető (27).
2. A legújabb eredmények szerint a prosztataadaganat sugárérzékenysége jellemző α/β hányados értéke a többi daganathoz képest alacsony (1,5–3 Gy), ezért a hipofrakcionálás (kiszámú, nagy dóziszú frakcióval történő sugárkezelés, mint pl. a HDR BT) prosztataráknál kifejezetten előnyös (19, 24). Az eltérő frakcionálási sémák biológiai hatásának összehasonlítására leginkább elfogadott a lineáris kvadratikus (LQ) modell. Három Gy-s α/β értéknél az általunk alkalmazott kezelési séma (30x2 Gy külső + 1x10 Gy BT) a tumorpusztító hatást illetően („early effect”) 86 Gy-s (43x2 Gy) külső besugárzással egyenértékű. Ilyen nagy dózis kiszolgáltatása – igen pontos külső besugárzási technikákkal is – kockázatos a kritikus szervek túlterhelése miatt.

A HDR-es dózis-kiegészítés előnyei a LDR-es dózis-kiegészítéssel szemben a következők: A dóziszervezés és a terv megvalósítása is pontosabb (16, 17, 18), mert nem kell számolni az izotópok esetleges elvándorlásával és prosztataödémával, valamint a dózisoptimalizálási lehetőséget kihasználva nagyobb fokú konformalitás érhető el. HDR BT eljárásnál a kritikus szervek is könnyebben védhetők, és a betegben nincs permanens sugárforrás. A HDR költséghatékonyabb. Az USA-ban egy LDR kezelés ára 6000 USD, míg egy HDR implantációé 1000 USD körül van.

A HDR technikának azonban van hátránya is. Nagyobb dózist csak frakcionált kezeléssel vagy több implantációval adhatunk le. Frakcionált kezelésnél a tűk napokon keresztüli benntartása folyamatos érzéstelenítést igényel. A frakciók közötti szünetekben a tűk elmozdulhatnak. Többszöri implantációnál a perioperatív szövődmények aránya emelkedhet.

Számos munkacsoport alkalmazza a HDR boost afterloading kezelést (2, 12, 14, 15, 31, 35). Eredményeik igazolták a módszer tolerálhatóságát, alkalmazhatóságát és eredményességét. Az 5 éves biokémiai daganatkontroll lokálisan előrehaladott, illetve lokalizált nagy kockázatú prosztatatumoros betegeknek 60–75% közötti, ami hasonló a konvencionális teleterápia és hosszú távú androgéndeppriváció kombinációjával elért eredményekhez (8, 32, 47). A mellékhatások aránya a prosztatára kiszolgáltatott nagyobb dózis ellenére sem volt nagyobb, mint az egyéb modalitásokat használnál. Ennek egyik oka, hogy HDR boost kezelésnél a periprostaticus kritikus szervek dózisterhelése jóval alacsonyabb, mint külső besugárzásnál (21). Az akut komplikációk aránya 10–20%-os. Leggyakoribb késői szövődmény az urethra strictura (5–10%-os arány). A grade 3-as strictura aránya 5% alatt van és általában a kezelés után 20–24 hónappal alakul ki. Nagy részük endourológiai beavatkozással megoldható. A vérző proctitis aránya 5% alatt van, de a 3-as fokozatúé csak 1–2%. Az egyedüli besugárzás által okozott impotencia gyakorisága 30–60% között változik (23, 26, 28, 33–35, 45).

A HDR BT-t előbb ismertetett előnyei miatt már a kedvező prognózisú lokalizált prosztatatumor kezelésénél is alkalmazzák. Alternatív kezelésként (radikális prosztatektómia vagy seed implantáció helyett) frakcionáltan 4x9,5 Gy – 9x6 Gy dóziszú definitív sugárkezelést adnak (34, 49). A kezdeti eredmények biztatóak, de a végleges következtetés levonásáig még hosszabb betegkövetésre van szükség.

Összefoglalva, az irodalomban megismert kedvező eredmények arra ösztönöztek bennünket, hogy intézetünkben is bevezessük a prosztata HDR BT-s kiegészítő sugárkezelést. A módszert először 10 nagy kockázatú, lokalizált prosztatatumoros betegnél alkalmaztuk perkután sugárkezeléssel kombinálva. Az osztályunkon eddig szokásos 66–74 Gy-s teleterápiás összdózist 60 Gy-re csökkentettük, és boost kezelésként a prosztatára egy frakcióban kiszolgáltatott 8, ill. 10 Gy HDR BT-t adtunk. Így a periprostaticus terület, a vesicula seminalis és a kismedencei nyirokcsomók dózisellátottsága megfelelő, a prosztatára kiszolgáltatott biológiaiul effektív dózis pedig tovább növelhető, az akut komplikációk arányának növekedése nélkül.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Kovács György professzor úrnak, a kieli Christian Albrechts Egyetem Interdiszciplinális Brachyterápiás Klinikája vezetőjének, valamint dr. Alvaro A. Martineznek (William Beaumont Hosp., Royal Oak, MI) és dr. Timothy P. Mate-nek (Swedish Cancer Institute, Seattle, WA) a gyakorlati oktatást és tapasztalataik átadását.

A kezelés során használt egyes eszközök tervezéséért és elkészítéséért köszönetünket fejezzük ki Pazonyi Béla mérnök úrnak és osztályunk technikusainak.

Irodalom

1. Ágoston P, Kisbenedek L, Kiss T, et al. Lokális prosztata-tumorok konformális besugárzása háromdimenziós besugárzástervezés alapján. *Magyar Onkológia* 42:151-154, 1998
2. Andreopoulos D, Piatkowiak M, Krenkel B, et al. Combined treatment of localised prostate cancer with HDR-Iridium 192 remote brachytherapy and external beam irradiation. *Strahlenther Onkol* 175:387-391, 1999
3. Aronowitz J. Radiotherapy for prostate cancer: a decade of progress. *Magyar Urológia* 12:111-125, 2000
4. Aus G, Abbou CC, Pacik D, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 40:97-101, 2001
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 33:1075-1107, 1997
6. Blasko JC, Mate TM, Sylvester JE, et al. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 12:81-94, 2002
7. Bodrogi I, Ésik O, Horti J, et al. Prostatadaganatok. In: *Az onkoterápia irányelvei*, szerk. Kásler M. B+V (medical & technical), Budapest, 2001, pp 541-562
8. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360:103-108, 2002
9. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, et al. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 79:328-335, 1997
10. Crook J, Malone S, Perry G, et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:355-367, 2000
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341-1346, 1995
12. Curran MJ, Healey GA, Bihrlé III W, et al. Treatment of high-grade low-stage prostate cancer by high-dose-rate brachytherapy. *J Endourol* 14:351-356, 2000
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969-974, 1998
14. Demanes DJ, Rodriguez RR, Altieri GA. High dose rate prostate brachytherapy: the California Endocurietherapy (CET) method. *Radiother Oncol* 57:289-296, 2000
15. Dinges S, Deger S, Koswig S, et al. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer - results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 48:197-202, 1998
16. Edmundson GK. Geometry based optimisation for stepping source implants. *Activity-Nucletron* 5:22-26, 1991
17. Edmundson GK, Rizzo NR, Teahan M, et al. Concurrent treatment planning for outpatient high dose rate prostate template implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1215-1223, 1993
18. Edmundson GK, Yan D, Martinez AA. Intraoperative optimization of needle placement and dwell times for conformal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1257-1263, 1995
19. Fowler J, Chappell R, Ritter M, et al. Is α/β for prostate tumours really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1021-1031, 2001
20. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM, et al. A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:499-505, 1987
21. Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, et al. Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:851-858, 2000
22. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:1071-1077, 1997
23. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:2869-2880, 2000
24. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer α/β ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:213-214, 2001
25. Kovács G, Ágoston P. A prosztata. In: *Sugárterápia*, szerk. Németh Gy. Springer, Budapest 2001, pp 395-415
26. Kovacs G, Galalae R, Loch T, et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 175(Suppl2):87-88, 1999
27. Kovacs G, Hebbinghaus D, Dennert P, et al. Conformal treatment planning for interstitial brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 172:469-474, 1996
28. Kovacs G, Wirth B, Bertermann H, et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at node negative prostate cancer patients: An intermediate analysis after 10 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(Suppl1):198, 1996
29. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 49:8-31, 1999
30. Lederman GS, Cavanagh W, Albert PS, et al. Retrospective stratification of a consecutive cohort of prostate cancer patients treated with a combined regimen of external-beam radiotherapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1297-1303, 2001
31. Martinez A, Gonzalez J, Stromberg J, et al. Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1019-1027, 1995
32. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:316-327, 2002
33. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavourable prostate cancer: The William Beaumont phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:343-352, 2000
34. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G et al. 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* 49:61-69, 2001
35. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate after loading 192 Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:525-533, 1998
36. Németh Gy. A prosztatarák sugárterápiája. In: *A prosztatarák diagnosztikája és terápiája*. Szerk.: Romics I. Akadémia, Budapest, 1995, pp 112-120
37. Nemzeti Rákregiszter, Országos Onkológiai Intézet. *A daganatos betegségek morbiditási és mortalitási adatai* 2001.
38. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445-1451, 1997
39. Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostate carcinoma: a randomised comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45:616-623, 1995
40. Pisansky TM, Kahn MJ, Bostwick DG. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 79:2154-2161, 1997
41. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1097-1105, 2002

42. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45 Gy external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 83:989-1001, 1998
43. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:3-12, 1995
44. Siller Gy, Páldy A, Nádor G, et al. A prosztatata rosszindulatú daganata (BNO-10:C61) miatti mortalitás és morbiditás területi megoszlása Magyarországon. *Magyar Onkológia* 46:131-137, 2002
45. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:161-171, 1995
46. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. Use of conformal high-dose rate brachytherapy for management of patients with prostate cancer: optimizing dose escalation. *Tech Urol* 6:135-145, 2000
47. Vicini FA, Kini VR, Edmundson G, et al. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:483-491, 1999
48. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, et al. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1200-1208, 2001
49. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:675-681, 2000
50. Zagars GK, Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam irradiation. *Cancer* 60:1489-1499, 1987
51. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:491-500, 1998
52. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Fuks Z. Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand? *Semin Radiat Oncol* 8:107-114, 1998