

Permanens implantációs prosztata-brachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére

Ágoston Péter, Major Tibor, Fröhlich Georgina, Baricza Károly, Szabó Zoltán, Lövey József, Varjas Géza, Kásler Miklós, Fodor János, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Cél: A permanens implantációs prosztata-brachyterápia (PIPB) bevezetése Magyarországon és kezdeti eredményeink ismertetése. **Betegek és módszer:** 2008 és 2010 decembere között harminckilenc kis (n=26) és válogatott közepes (n=13) kockázatú prosztatarákos beteget kezeltünk PIPB-val. Átlagéletkoruk 66 év (51-80 év), átlagos PSA-értékük 9 ng/ml (3,2-15 ng/ml) volt. A kezeléshez spinális érzéstelenítést és hólyagkatétert alkalmaztunk. A jód-125 sugárforrások beültetését FIRST (Nucletron, Hollandia) implantációs rendszerrel végeztük. Transzrektális UH alapján készült előterv szerint a gáton át tűket szúrtunk a prosztatába, majd a tűk végleges helyzete alapján módosítottuk a besugárzási tervet. A prosztatára 145 Gy-t írtunk elő. A sugárforrások betöltését valósídejű UH-ellenőrzéssel végeztük, helyzetüket röntgenkészülékkel és CT-vel ellenőriztük. A betegeket a beültetés másnapján hazaengedtük. A betegek követése során feljegyeztük a PSA értékét, a daqanatos eseményeket és a kezelés mellékhatásait. **Eredmények:** Az átlagos követési idő 10 hónap (3-27 hónap), a sugárforrások medián száma 53 (30-78), átlagos aktivitásuk 0,48 mCi (0,41-0,52 mCi) volt. Átlagosan a prosztata-térfogat 96%-a (92-98%) kapta meg az előírt dózist. A céltérfogat 90%-át, a rektum 2 cm³-ét, az urethra 10%-át besugárzó átlagos dózisek az előírt dózis 113%-a (104-121%), 85%-a (48-121%) és 124%-a (98-146%) voltak, azonos sorrendben. A besugárzási terv kritériumaként alkalmazott dózis-térfogat megszorításoktól való eltérés soha nem haladta meg a 3%-ot. Akut \geq grade 2 proktitist 0 (0%), grade 2, illetve 3 ciszto-prostatitist 13 (33,3%), illetve 1 (2,6%) esetben figyeltünk meg. Egy betegnél alakult ki biokémiai relapszus (2,6%). **Következtetések:** Hazánkban elsőként alkalmaztunk PIPB-t. A kezelés okozta akut proktitisz aránya nem jelentős, a ciszto-prostatitiszé elfogadható. Intraoperatív tervezőrendszerrel a dózis-térfogati előírások csaknem minden esetben teljesíthetőek. Az elért biokémiai kontroll kiváló, de a követési idő még rövid. Magyar Onkológia 55:170-177, 2011

Kulcsszavak: permanens implantáció, prosztata-brachyterápia, I-125

Purpose: Implementation of permanent prostate implant (PPI) brachytherapy in Hungary and presentation of initial experience. **Patients and methods:** Between December 2008 and 2010, thirty-nine patients with low (n=26) and intermediate (n=13) risk prostate cancer were treated with PPI. Their mean age and initial PSA were 66 year (51-80 year) and 9 ng/ml (3,2-15 ng/ml). Iodine-125 loose seeds were implanted under spinal anaesthesia using the FIRST system (Nucletron, The Netherlands). Needles were inserted into the prostate through the perineum according to the preplan based on transrectal ultrasound images. The treatment plan was modified according to updated positions of the needles on live US images. The prescribed dose to the prostate was 145 Gy. Seed loading was performed under real-time US assistance. Implanted sources were checked by X-ray and CT images. Patients were discharged one day after the implantation. On follow-up visits PSA and toxicity were registered. **Results:** The mean follow-up was 10 months (3-27 months), the median number of seeds was 53 (30-78), their mean activity was 0.48 mCi (0.41-0.52 mCi). The mean coverage of the prostate by the prescribed dose was 96% (92-98%). The mean percent dose of the prescribed dose that covered the 90% of the prostate (D90), 2 cm³ of the rectum (Dr_{2cm3}) and 10% of the urethra (Du10) were 113% (104-121%), 85% (48-121%) and 124% (98-146%) respectively. Deviation from the requested dose-volume constraints never exceeded 3%. Acute \geq grade 2 proctitis, grade 2 and 3 cysto-prostatitis were observed in 0 (0%), 13 (33.3%) and 1 (2.6%) cases. Biochemical relapse occurred in one patient (2.6%). **Conclusion:** This is a report of the first application of PPI in Hungary. The observed rate of acute proctitis was negligible, the rate and severity of acute cysto-prostatitis was tolerable. With the use of intraoperative planning, dose distributions met the dose-volume constraints in most of the cases. The biochemical control is excellent but the follow-up time is still short.

Ágoston P, Major T, Fröhlich G, Baricza K, Szabó Z, Lövey J, Varjas G, Kásler M, Fodor J, Polgár C. Permanent implant brachytherapy for early, organ confined prostate cancer. Implementation and initial experience in Hungary. Hungarian Oncology 55:170-177, 2011

Keywords: permanent implant, prostate brachytherapy, I-125

Levelezési cím: Dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: (06-1) 224-8600, (06-20) 424-7260, Fax: (06-1) 224-8620, E-mail: agoston.p@oncol.hu

BEVEZETÉS

A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint Magyarországon a prosztatatarák a férfiak negyedik leggyakoribb daganatos megbetegedése és a negyedik leggyakoribb daganatos halálok (16). 2009-ben 3699 új prosztatatarákos megbetegedést jelentettek és 1193 beteg halt meg a betegségben (21). Az utóbbi 20 évben a diagnosztizált prosztatadaganatok száma növekedett, amit részben magyaráz a prosztataspecifikus antigén (PSA) és a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUH) elterjedése. Egyre gyakrabban kerül felfedezésre korai, szervre lokalizált stádiumban a prosztatatarák, melynek a teljes gyógyulást hozó kezelési lehetőségei a radikális prosztatektómia, a külső besugárzás és prostata-brachyterápia (BT) (7). A prosztatatarák természetes kórlefolása hosszú, ezért bizonyos szelektált betegcsoportban az aktív követés is megfelelő ellátás lehet (19). Általában a beteg maga szeretne választani az aktív kezelési lehetőségek közül, azok eltérő jellege miatt, ezért az egyes terápiás lehetőségek közötti randomizált összevetés nehezen kivitelezhető. Kupelian és mtsai (18) retrospektív összehasonlító vizsgálatukban a BT-val, külső besugárással és radikális műtéttel elért biokémiai tünetmentességet hasonlították össze 2991 T1–2-es prostatatumoros beteg adatainak elemzésével. A biokémiai relapsusmentes túlélés (bRFS) valószínűsége 7 év után a radikális műtétet, külső besugárást (>72 Gy) és egyedüli BT-t követően sorrendben 76%, 81% és 75% volt (p=0,95).

Az alkalmazott sugárforrás dózisteljesítménye alapján nagy dózisteljesítményű ('high-dose-rate'; HDR) és kis dózisteljesítményű ('low-dose-rate'; LDR) BT-t különböztetünk meg. Az egyedüli HDR BT-t egyelőre csak klinikai vizsgálatok keretében végzik. Ígéretes lehetőség, de a hosszú távú eredmények hiányában még nem tekinthető standard kezelésnek. Yoshioka és mtsai (31) HDR monoterápiát alkalmaztak 5 nap alatt leadott 48 Gy (8x6 Gy) vagy 54 Gy (9x6 Gy) összdózissal. Az 5 éves bRFS és lokális kontroll 75% és 97% volt, azonos sorrendben.

Az LDR BT vagy permanens implantációs prostata-BT (PIPB) lényege, hogy alacsony aktivitású, kisméretű (esetünkben 4,5x0,8 mm) fémtokba zárt sugárforrásokat (általában jód-125 vagy palládium-103 izotópok) ültetünk véglegesen a prosztatába. A sugárforrásokat „seed”-eknek is nevezik. A sugárforrások a felezési idejüknek megfelelően több hónap alatt elnyújtva adják le a prosztatában a kívánt dózist. A módszer előnye, hogy a beültetés mindössze 1–2 napos kórházi benttartózkodást igényel, kevés mellékhatással jár, és a kezelési lehetőségek közül a legkisebb az inkontinencia és az impotencia előfordulása (9). A prosztatába ültetett izotópokkal végzett kezelés története a múlt század elejére nyúlik vissza (3). Használata a TRUH és a számítógépes tervezőrendszerek fejlesztésével vált elterjedté az 1980-as évektől (17).

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán 2008 decemberében vezettük be a korai prosztatatarák egyedüli, jód-125 izotóppal végzett PIPB-ját. Közleményünkben ismertetjük a módszert és beszámolunk az első két évben szerzett tapasztalatainkról.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

2008. december és 2010. december között prospektív klinikai vizsgálat keretében 39, szervre lokalizált, kis és válogatott közepes kockázatú prosztatatarákos beteget kezeltünk egyedüli PIPB-val. A kockázati csoportokat a D'Amico és mtsai (6) által meghatározott szempontok szerint állapítottuk meg (1. táblázat). A betegbeválasztás feltételeit a nemzetközi ajánlások és a szakirodalom evidenciái szerint határoztuk meg, ennek fontosabb elemeit a 2. táblázat mutatja (4, 5). A kezelt betegek prognosztikai faktorok szerinti megoszlását a 3. táblázat szemlélteti. A betegek kétharmada a kis, egyharmada a közepes kockázatú csoportba tartozott. Átlagéletkoruk 66 év (tarto-

1. táblázat. Prostatatumoros betegek kockázati csoportjai D'Amico és mtsai meghatározása alapján (6)

Kis kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
PSA <10 ng/ml és GS 2–6 és T1–T2a	PSA 10–20 ng/ml és/vagy GS 7 és/vagy T2b	PSA >20 ng/ml és/vagy GS 8–10 és/vagy ≥T2c

PSA: prosztataspecifikus antigén; GS: Gleason score

2. táblázat. A betegbeválasztás fontosabb kritériumai egyedüli permanens prostataimplantációhoz

Szempont	Feltétel
Várható élettartam	>10 év
ECOG-pont	0–1
IPSS-pont	≤15
Prognosztikai tényezők	T1–2a NO MO és PSA ≤15 ng/ml és Gleason score ≤6
Biopsziás minták	Legalább 6 értékelhető minta, a minták legfeljebb 50%-a pozitív
Prostatatérfogot	<50 cm ³ (TRUH-n vagy MRI-n mérve)
Anatómiai eltérés	Csontos szeméremív-interferencia nincs, nagy és aszimmetrikus üreg nincs esetleges TUR után
PIBT előtti TUR műtét	Nem volt vagy a kezelés előtt legalább 6 hónappal volt

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPSS: International Prostate Symptom Score; TRUH: transzrektális ultrahang; MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; TUR: transzuretrális reszekció

3. táblázat. A betegek megoszlása prognosztikai tényezők szerint

Jellemző	N (%)
T-státus UICC, 2002, 2009	
T1c	24 (62)
T2a	15 (38)
Kezelés előtti PSA (ng/ml)	
<10	27 (69)
10–15	12 (31)
Biopsziás Gleason-score	
2–4	4 (10)
5–6	34 (87)
7	1 (3)
Kockázati csoport	
Kis kockázat	26 (67)
Közepes kockázat	13 (33)

PSA: prosztataspecifikus antigén; UICC: Union for International Cancer Control

mány: 51–80 év), kezelés előtti átlagos PSA-értékük 9 ng/ml (tartomány: 3,2–15 ng/ml) volt. Egy betegnél a szövettan Gleason score 7-et igazolt, de társbetegségei, korábbi hasi műtétje és szoliter veséje miatt a radikális műtétet nem vállalta. A teleterápiát is kockázatosnak tartottuk, ezért döntöttünk a PIPB mellett. Megelőző transzuretrális reszekció (TUR) egyik betegnél sem történt. Tizenkilenc beteg (48,7%) az implantáció előtt hormonblokádban részesült, átlagosan 8 hónapig (tartomány: 3–48 hónap). A hormonterápiát az implantáció után minden betegnél felfüggesztettük. Húsz betegnél (51,3%) a PIPB volt az egyedüli kezelés.

Az implantáció előtti kivizsgálás, előkészítés

Minden betegnél prosztatabiopszia történt, ami adenokarcinómát igazolt. A daganat lokális kiterjedésének megítélésére rektális digitális vizsgálatot, MRI-, CT- vagy UH-vizsgálatot, a távoli áttétek kizárására pedig csontizotópvizsgálatot végeztünk. A beavatkozás előtt általános laborvizsgálat és aneszteziológiai konzílium történt.

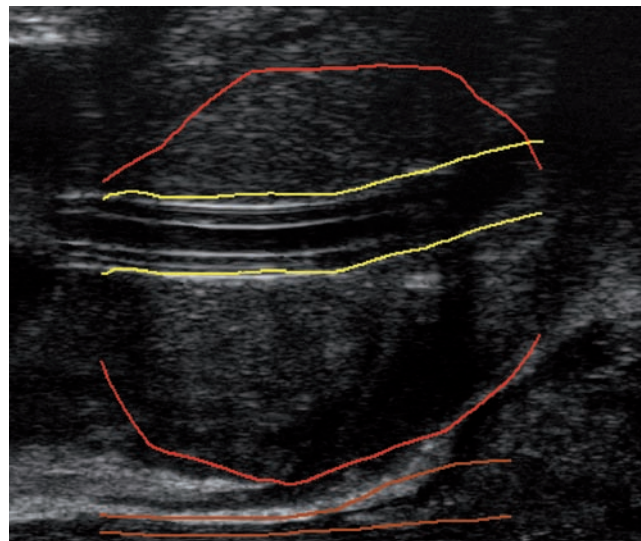
Két héttel a kezelés előtt TRUH-vizsgálatot végeztünk. Mértük a prosztata térfogatát, kizártuk a csontos szeméremív-interferenciát (12). Ez olyan anatómiai helyzetet jelent, amikor a prosztata antero-laterális része a gát felől a rektális UH-detektorral párhuzamosan nem szűrhető meg a szeméremcsontok miatt. Előzetes kiszűrése fontos, mert ilyenkor a prosztata egyes részei PIPB-vel nem sugarazhatók be megfelelően. Szeméremcsont-interferencia és/vagy 50 cm³-nél nagyobb prosztatatérfogat esetén

3–6 hónapos androgénblokádot javasoltunk a térfogat csökkentéséhez. A TRUH-képeket a tervezőrendszerbe továbbítottuk (SPOT PROTM v3.0, Nucletron, Veenendaal, Hollandia) és előzetes besugárzási tervet készítettünk. A prosztatatérfogatnak és az előzetes besugárzási tervnek megfelelően egyedileg rendeltük meg a sugárforrásokat. Az implantáció előtt a betegeknél purgálást végeztünk Fleet-szódával, a kezelés napján reggel beöntést adtunk. A beavatkozást megelőző estétől 2 napig napi 2×250 mg ciprofloxacint adtunk a húgyúti fertőzés megelőzésére.

A brachyterápiás kezelés

Előterv készítése. A kezelést 38 esetben spinalis érzéstelenítésben, egy esetben intubációs narkózisban végeztük. Az érzéstelenség beállta után Foley-katétert vezetünk a hólyagba, a ballonba kb. 15 ml kontrasztanyagot töltünk. A beteg kőmetsző helyzetben fekszik a műtőasztalon. Az UH-detektort a rektumba vezetjük (B&K Medical, Herlev, Dánia) és úgy állítjuk be, hogy az urethra pars prostaticájával párhuzamosan fusson. UH-ellenőrzéssel két rögzítő tűt szúrunk a prosztata két lebenyébe. A detektor folyamatos, automatikus motorral vezérelt forgatásával a prosztatáról és környezetéről hosszanti UH-szeleteket nyerünk (FIRST-rendszer, Nucletron), amit a besugárzástervező rendszerbe továbbítunk. A tervezőrendszer a legyezőszerűen levett hosszanti szeletekből térbeli képrekonstrukciót végez. A kontúrozást a transzverzális síkokon végezzük. A prosztatát 2,5 mm-es szeletenként rajzoljuk be. A céltérfogat ('planning target volume'; PTV) a teljes prosztata. Az urethrát 7 mm-es átmérőjű körrel, a rektum belső felszínét 5 mm széles sávként rajzoljuk meg. A prosztatát

1. ábra. A berajzolt prosztata (piros), rektum (barna) és urethra (sárga) kontúrok szagittális UH-képen



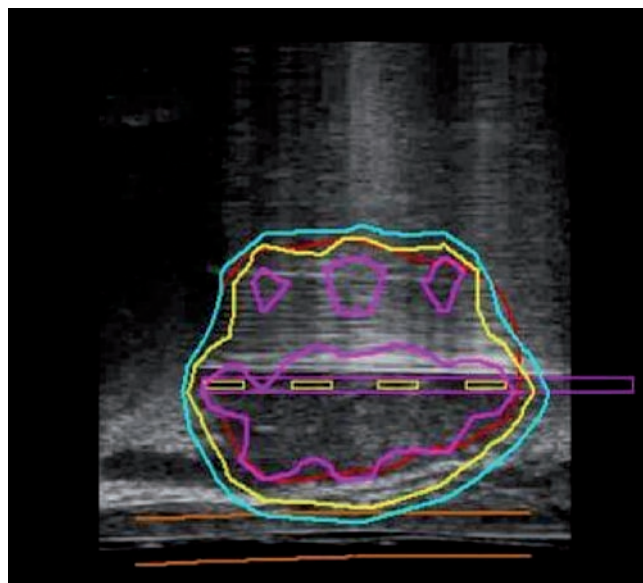
4. táblázat. Az egyedüli I-125 brachyterápia során használt térfogati- és dózisparaméterek

Szerv	Dózis-térfogati paraméter	Feltétel
Prostata	V100	≥95%
	D90	≥100%
Urethra	Du10	≤150%
	Du30	≤130%
Rektum	Dr _{0,1cm³}	<200 Gy
	Dr _{2cm³}	≤145 Gy

V100: a céltérfogatnak az előírt dózissal besugárzott %-os aránya; D90: a céltérfogat 90%-át besugárzó dózis az előírt dózis (145 Gy) százalékában; Du10 és Du30: az urethra térfogatának 10 és 30%-át besugárzó legnagyobb dózis; Dr_{0,1cm³} és Dr_{2cm³}: a rektum 0,1 cm³-ét és 2 cm³-ét besugárzó legnagyobb dózis

kraniálisan és kaudálisan 5–5 mm-rel meghaladva rajzoljuk be a rektumot és az urethrát (1. ábra). A szagittális és koronális síkokon ellenőrizzük a berajzolt szerveket és kontúrokat. Ezután ún. előtervet készítünk inverz optimalizálási algoritmust használva. A céltérfogatra és a védendő szervekre vonatkozó dózis- és térfogati korlátokat adunk meg, melyeket a szakirodalmi adatok és ajánlások alapján alakítottunk ki (26). A prosztatára előírt dózis 145 Gy. A szoftver ezek alapján kiszámolja a dóziseloszlást,

2. ábra. A besúrt tű igazítása valósídejű longitudinális UH-képkalkotás alapján. A tervezett tű lila színnel, a sugárforrások sárga téglalapokkal, a besúrt tű két echodenz vonallal jelölve. A prosztatakontúr bordó vonal. A lila, a sárga és világoskék vonalak az előírt dózis 200, 125 és 100 százalékát jelző izodózisgörbék.



megadja a tűk és a sugárforrások számát és helyzetét. Az előtervet akkor fogadjuk el, ha a céltérfogatra és védendő szervekre vonatkozó térfogati- és dóziszfeltételek teljesülnek (4. táblázat). Ehhez szükség lehet a tűk vagy a sugárforrások helyzetének manuális módosítására.

A tűk besúrtása. Kiválasztjuk a legnagyobb transzverzális átmérőjű prosztatasíkot. Transzverzális UH ellenőrzésével a tüvezető sablonon és a gáton át eddig a síkig szúrjuk be a tűket. A tűk vágott végűek, ezért a szövetbe szúrva a tühegy állásának megfelelően az egyenes iránytól kissé eltérnek, így jól irányíthatók. A tervezett tűk helyzetét a besúrt tű valós helyzetének megfelelően módosítjuk a transzverzális síkon. Ezt követően valósídejű, hosszanti UH-nézeten megkeressük a tűk hosszanti síkját és besúrtjuk azokat az előterven meghatározott mélységig. A tervezett tű az UH-képen megjeleníthető és a valódi tű echodenz jelével pontosan egyeztethető (2. ábra). Minden változtatást a terv valósídejű módosulása követ (intraoperatív, valósídejű tervezés). Az összes tű elhelye-

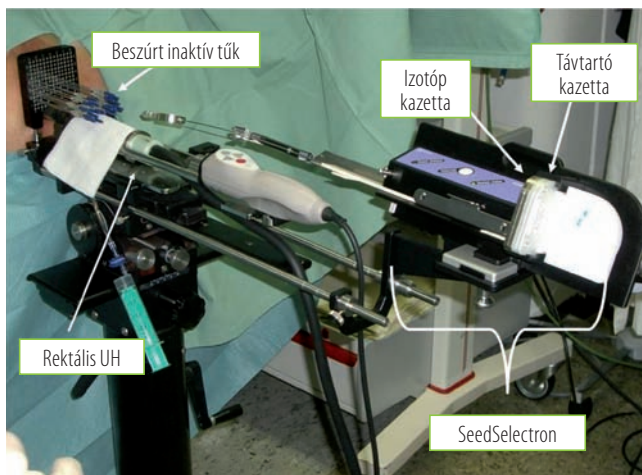
3. ábra. Végleges dózisterv relatív izodózissal. Piros a prosztata, sárga az urethra, barna a rektumkontúr. A besúrt tűk echodenz kettős jelek az UH-n. A tervezett tűk kis piros körök.



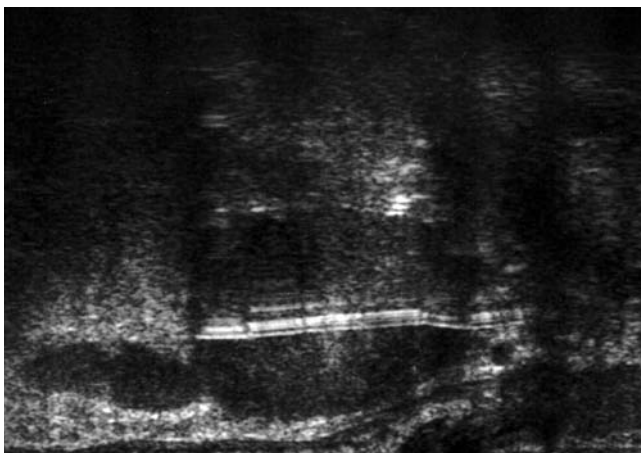
zése után ellenőrizzük a módosult besugárzási tervet (3. ábra). Szükség esetén a tűk és sugárforrások helyzetének változtatásával tovább javítjuk a besugárzási tervet. Ezt követően kezdődik a sugárforrások betöltése a tűkbe.

A sugárforrások („seed”-ek) betöltése. A sugárforrások betöltése a „SeedSelectron” (Nuclotron) készülékkel történik hosszanti UH-képkalkotás ellenőrzése alatt. A SeedSelectronban a sugárforrások és azok távolságát a tűben biztosító távtartók egy-egy kazettában helyezkednek el (4. ábra). A készülék minden tűnél egyenként automatikusan összeállítja a sugárforrás-távtartó láncolatot és egy vezérlődrót segítségével az összekötő tubuson

4. ábra. UH-detektort rögzítő állvány, a detektort mozgató egység, a tűvezető sablon és a SeedSelectron (a sugárforrást betöltő egység)



5. ábra. Longitudinális UH-kép a prosztatáról a betöltött sugárforrás-távtartó láncolattal



át a tűbe tolja azt, majd a tűt visszahúzza. A betöltést is valósídjuk UH-ellenőrzéssel végezzük. Látjuk, ahogy a „seed”-ek a prosztatába kerülnek (5. ábra). Ezt követően leválasztjuk a tűről az összekötőt, és a tűt eltávolítjuk a prosztatából. A folyamatot az összes tűre elvégezzük. A betöltés alatt és után sugárvédelmi mérőműszerrel ellenőrizzük az eltávolított tűket, a tűvezető sablont és a tamponokat, hogy nem maradt-e bennük sugárforrás. C-karos röntgenátvilágító készülékkel felvételt készítünk a prosztatáról, és ellenőrizzük a beültetett sugárforrások számát és helyzetét (6. ábra).

Perioperatív ellátás. Szövődménymentes esetben a hólyagkatétert 4–5 órával az implantáció után távolítjuk el. Alfa-blokkolót (pl. alfuzosim 10 mg), nem szteroid

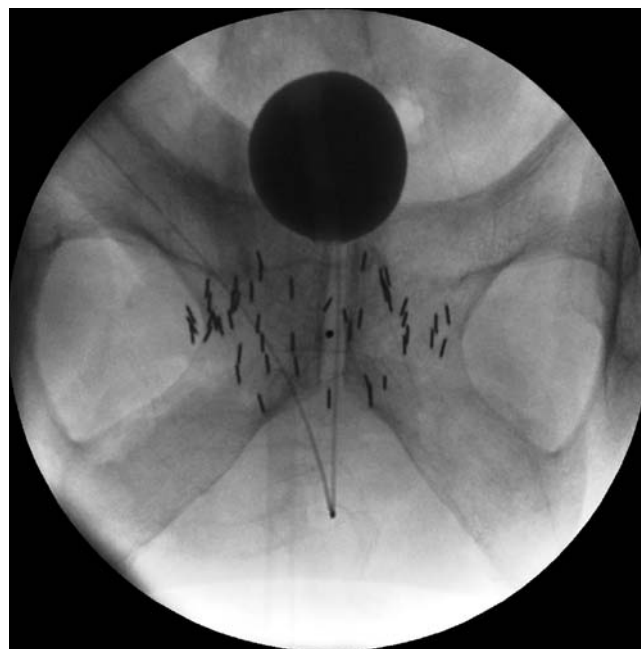
és/vagy szteroid gyulladáscsökkentőt adunk a vizelés könnyítésére és az implantáció következtében fellépő prosztataödéma enyhítésére. A beteg vizeletét legalább 12 órán át gyűjtjük a vizelettel esetleg kiürülő sugárforrások elkülönítésére és detektálására. A PIPB-t követő 1. napon natív CT-vizsgálatot végzünk 3 mm-es szelettávolsággal az izotópok számának és helyzetének ellenőrzésére.

Kielégítő vizeleti funkció esetén a beteget az implantációt követő napon bocsátjuk el. Otthonra a vizeleti panaszok megszűntéig alfa-blokkolót és gyulladáscsökkentőt adunk. A zárójelentésen feltüntetjük a beültetett izotópok számát és összegzett aktivitását, valamint a fontosabb sugárvédelmi tudnivalókat. A jód-125 felező rétegvastagsága szövetben 2 cm, ólomban 0,02 mm, így a beteg környezetében a sugárterhelés növekedése nem jelentős, különleges sugárvédelmi szabályok alkalmazására nincs szükség. Két hónapig nem javasoljuk a betegnek csecsemők ölebe vételét, illetve várandós anya közvetlen közelében való hosszabb tartózkodást, a házasság során pedig kondom viselése javasolt.

Az implantációt követő ellenőrzés és utótervezés

4 héttel a PIPB után natív kismencedei CT- és MRI-vizsgálatot végzünk azonos fektetési helyzetben 3–3 mm-es transzverzális szelettávolsággal. A CT/MRI-adatokat a tervezőrendszerbe továbbítjuk, képfúziót végzünk és el-

6. ábra. Implantációt követően röntgenkészülékkel készített felvétel a sugárforrások helyzetének és számának ellenőrzésére. A hólyagban kontrasztanyaggal töltött ballon-katéter van



készítjük az ún. utótervet. A CT adatait a „seed”-ek felismerésére, az MRI-információt a prosztata kontúrjának megállapítására alkalmazzuk. A CT-képen a „seed”-ek nagy denzitással jelennek meg és jól azonosíthatók az izotópot magában foglaló fémkapszulának köszönhetően. A T2-s súlyozott MRI -képen a „seed”-ek jelszegény lyukak, nehezen felismerhetők. Az utótervezés részleteit külön közleményben ismertetjük.

Betegkövetés az implantáció után

A betegeket fél évig 3 havonta, majd 5 évig félévente, ezután évente ellenőrizzük. Minden viziten feljegyezzük a vérkép-, vesefunkció- és PSA-értékeket. Évente mérjük a szérumszteszteron értékét. A kezelés mellékhatásait az RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer) húgyúti- és bélrendszerre vonatkozó pontrendszere alapján dokumentáljuk.

Az életminőséget rendszeresen, a betegek által kitöltött kérdőíveken mérjük. A vizeleti funkciót az IPSS-sel (International Prostate Symptom Score), az általános életminőséget az EORTC kérdőív huszonöt kérdésből álló prosztata-moduljával (QLQ-30/ PR25), a szexuális funkciót az IIEF (International Index for Erectile Function; 15 kérdés) és MMM (Merevedés Minőségi Mutatója; 5 kérdés) kérdőívekkel ellenőrizzük. A kérdőíveket a betegek a kezelés előtt, azt követően 3, 6 és 12 hónap múlva, majd évente töltik ki. A betegellenőrzési protokollunk rendjét az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat. A betegkövetés rendje permanens prosztataimplantáció után

Vizsgálat	PIPB előtt	1. hó	3. hó	6. hó	12. hó	18. hó	24. hó	30. hó	36. hó	42. hó	48. hó	54. hó	60. hó
Fizikális vizsgálat	X				X		X		X		X		X
CT/MRI	X				X								
Mellékhatás RTOG/EORTC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IPSS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IIEF, MMM, EORTC QLQ PR25 kérdőívek	X		X	X	X		X		X		X		X
Mellkas-RTG	X				X		X		X		X		X
Vérkémia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Szérumszteszteron	X				X		X		X		X		X

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IPSS: International Prostate Symptom Score; IIEF: International Index of Erectile Function; QLQ PR-25: Quality of Life prosztatamodul 25 kérdéssel; MMM: Merevedés Minőségi Mutatója; PSA: prosztataspecifikus antigén

EREDMÉNYEK

2008. december és 2010. december között 39 beteget kezeltünk. Az átlagos követési idő 10 hónap (tartomány: 3–27 hónap) volt. Egy betegnél (2,6%) alakult ki biokémiai relapszus, egy betegnél kellett grade 3-as nehézbizelés és retenció miatt hólyagkatétert visszahelyezni. Összesen 2072 sugárforrást ültettünk be. Egy esetben a tű és az összekötő tubus szétkapcsolódása miatt a tű eltávolításakor a sugárforrás a tűvezető sablonba került, amit sugárgázmérő detektorral fedeztünk fel. Egy esetben a beteg gyűjtött vizeletében találtunk egy sugárforrást a kezelés másnapján. Ez összesen egy ezrelékes hibás „seed” implantációt jelent. „Seed-elvándorlást” a véráram útján nem észleltünk.

Dozimetriai adatok

A kezelt prosztatatérfogatok átlaga 31,4 cm³ (tartomány: 12,4–57,8 cm³), a „seed”-ek átlagos aktivitása 0,48 mCi (tartomány: 0,41–0,52 mCi), az implantációhoz használt tűk és a beültetett sugárforrások medián száma 17 (tartomány: 12–24) és 53 (tartomány: 30–78) volt. A sugárforrások összes aktivitása a beültetéskor 992 mCi volt. Az egyéb fontosabb dozimetriai paramétereket a 6. táblázatban foglaltuk össze. A céltérfogatra, rektumra és urethrára vonatkozó dózis-térfogati megszorításokat sorrendben 35 (90%), 39 (100%) és 37 (95%) esetben tudtuk maradéktalanul teljesíteni. A dózis-térfogat megszorítástól való eltérés soha nem haladta meg a 3%-ot.

6. táblázat. Fontosabb dozimetriai paraméterek 39 permanens prosztataimplantációs kezelés alapján

Paraméter	Céltérfogat (prosztata)		Rektum		Urethra	
	V100 (%)	D90 (%)	Dr0,1cm ³ (Gy)	Dr2cm ³ (Gy)	Du10 (%)	Du30 (%)
Átlag	96	113	128	83	118	124
Minimum	92	104	74	48	92	98
Maximum	98	121	198	121	133	146

V100: a céltérfogatnak az előírt dózissal besugárzott %-os aránya; D90: a céltérfogat 90%-át besugárzó dózis az előírt dózis (145 Gy) százalékában; Dr0,1cm³ és Dr2cm³: a rektum 0,1 cm³-ét és 2 cm³-ét besugárzó legnagyobb dózis; Du10 és Du30: az urethra térfogatának 10 és 30%-át besugárzó legnagyobb dózis

Toxicitás

Nem tapasztaltunk \geq grade 2 akut proktitist. Grade 1 proktitisz is mindössze 1 esetben (2,6%) alakult ki. Korai grade 1 ill. 2 urogenitális mellékhatást 13–13 esetben (33,3–33,3%), grade 3-ast 1 esetben (2,6%) tapasztaltunk. Az egyetlen korai grade 3 szövödmény súlyos nehézzivelés és irritatív vizelés volt, a betegnél hólyagkatétert kellett felhelyezni a kezelést követő 10. héten. A vizelési funkciót leíró IPSS pontszám átlaga a kezelés előtt, a kezelés után 3, 6, 12 és 18 hónappal a követett betegeknél sorrendben 8,1, 17,3, 7,9, 7,8 és 7,7 volt. A vizelési panaszok általában 3 hónappal a kezelés után átmenetileg erősödtek, majd az implantáció előtti szintre tértek vissza. A késői mellékhatásokat az első 10 betegnél értékeltük, akiknél a követési idő legalább 12 hónap volt. Grade 1 krónikus proktitisz három esetben alakult ki, ennél súlyosabb gasztrointesztinális mellékhatás nem volt. A késői húgyúti szövödmény három betegnél grade 1, négy esetben grade 2 fokú volt. Ennél súlyosabb (grade 3–4) késői toxicitás nem fordult elő. A kérdőívekkel végzett életminőség-felmérés eredményeit külön közleményben mutatjuk be.

Biokémiai és klinikai kontroll

A hormonálisan előkezelt betegek PSA-értéke 0 ng/ml körüli értéken maradt, a hormon-naiv betegek PSA-ja fokozatosan csökkent. A biokémiai relapszust a Phoenix konszenzus konferencia szerint definiáltuk (az elért minimum PSA után legalább 2 ng/ml-es emelkedés) (24). Eddig egyetlen betegnél (2,6%) alakult ki biokémiai relapszus a kezelést követő 14. hónapban. Klinikai relapszus nem volt. Minden beteg él.

MEGBESZÉLÉS

A PIPB monoterápia a szervre lokalizált, kis és válogatott közepes kiújulási kockázatú prosztatarák kezelésében a nemzetközi szakirodalmi ajánlások szerint a radikális műtéttel és külső sugárkezeléssel egyenértékű kezelési lehetőség (11, 29). Kis kockázatú csoportban a PIPB-vel elért 10 éves biokémiai

tünetmentes túlélés 80–90% (8, 22, 27, 28). Leggyakrabban I-125 (felezési idő: 59,4 nap, átlagos energia: 28 keV) vagy Pd-103 (felezési idő: 17 nap, átlagos energia: 21 keV) izotópot használnak beültetésre. Egy randomizált, összehasonlító vizsgálat szerint a 3 éves biokémiai tünetmentesség megegyezik a I-125 és Pd-103 izotóppal végzett kezeléseknél (89% és 91%, $p=0,76$) (30). A toxicitás mértékében sincs szignifikáns különbség, bár a mellékhatások kialakulásának és lezajlásának időtartama az eltérő felezési idő miatt különbözik (14). Gyakorlatunkban a kisebb költség miatt választottunk I-125 izotópot. A beültetés történhet egymástól különálló, szabad vagy egymással összefüggő ún. kötött (kapcsolt vagy fűzött) izotópokkal. Egy 1500 beteg implantációjának adatait bemutató tanulmány szerint a 7 éves biokémiai tünetmentesség aránya nem különbözött a szabad és kötött izotóppal végzett implantáció után (93,5% és 94%, $p=0,85$) (13). Ugyanakkor egy holland közleményben a szabad izotóppal végzett kezelés a kötöthöz képest szignifikánsan, 43%-kal csökkentette a biokémiai tünetmentesség relatív rizikóját (RR: 0,57) (15). A szabad izotóppal (ún. „loose seed”) végzett kezelés előnye lehet a védendő szervek kisebb dózisa, tekintettel arra, hogy az urethra és a rektum görbületeihez közeli láncolatokban a sugárforrás-távartó sorrend tetszőleges elrendezésével ezeken a helyeken a sugárforrás kihagyható és távartó helyezhető el. Hátránya a „seed-elvándorlás” nagyobb aránya, bár ez utóbbi az esetek döntő többségében minden klinikai következmény nélküli (10, 23, 25). Gyakorlatunkban a szabad izotóp technikát alkalmazzuk.

Tapasztalatunk, hogy a betegek a PIPB után 1–2 nappal visszatérnek az aktív életbe. Ez a külső besugárzás 7–8 hetes kezelési idejéhez képest előnyt jelent. További előnye a külső besugárzáshoz képest a gasztrointesztinális mellékhatások kis aránya. A PIPB hátránya, hogy az izotópok magas előállítás költsége miatt drága, ugyanakkor a PIPB-kezelés feleslegessé teszi a hosszú távon szintén drága hormonterápiát.

Az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán 2001 óta adottak a feltételek a prosztata-brachyterápiához. 2001 decemberétől végzünk HDR-BT-t (2), a prosztata-

ra adott biológiai dózis növelésére a külső besugárzással együtt lokálisan előrehaladott és szervre lokalizált, nagy kockázatú tumoroknál. Az első száz beteg 5 éves kezelési eredményei rendkívül biztatóak (1).

A PIPB-kezeléshez szükséges besugárzástervező rendszer és a beültetés eszközei 2008 vége óta állnak rendelkezésünkre. A kezelés bevezetését az Onkológiai és Sugárterápiás és az Urológiai Szakmai Kollégium is támogatta. A beavatkozás hazai bevezetése bekerült a Nemzeti Rákellenes Program tervei közé (20). Az egészségpénztár 2009-től egyedi méltányossági kérelem elbírálása alapján, majd 2011. január 1-től befogadás szerint finanszírozza a kezelést, ami a korai prosztatarákban szenvedő betegeknek egy korszerű, az életminőséget megőrző, új terápiás lehetőséget jelent a gyógyuláshoz.

ÖSSZEFOGLALÁS

Hazánkban elsőként alkalmaztunk kis dózisteljesítményű, permanens implantációs prosztata-brachyterápiát. Első tapasztalataink alapján a kezelés okozta gasztrointesztinális szövödmények elhanyagolhatóak, az urogenitális mellékhatások mérsékeltek. A modern intraoperatív, valósidejű képalkotáson alapuló tervezőrendszer használatával a nemzetközi ajánlások dózis-térfigyati előírásai csaknem minden esetben teljesíthetők. A kezeléssel elért biokémiai kontroll kiváló, de az eltelt követési idő még rövid. A jövőben tervezük a PIPB-kezelésben részesített betegek mellékhatás-kérdőíveinek részletes értékelését, valamint a 4. héten készült CT- és MRI-vizsgálatok alapján számolt posztimplantációs dozimetria adatok elemzését.

IRODALOM

1. Agoston P, Major T, Fröhlich G, et al. Moderate dose escalation with single-fraction high-dose rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy* 2011 (in press)
2. Ágoston P, Major T, Somogyi A, et al. Brachyterápiás boost besugárzás nagy kockázatú, lokalizált prosztatatumorban. Kezdeti tapasztalatok hazánkban. *Magyar Onkológia* 48:81–88, 2004
3. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915-1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:712–718, 2002
4. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 57:315–321, 2000
5. Cosset JM, Flam T, Thiouann N, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1042–1048, 2008
6. 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
7. Eggen S, Salomon G, Scardino PT, et al. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol* 58:57–64, 2010
8. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:31–40, 2001

9. Guedea F, Ferrer M, Pera J, et al. Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: the Catalan Institute of Oncology/Bellvitge Hospital experience. *Clin Transl Oncol* 11:470–478, 2009
10. Hathout L, Donath D, Moumdjian C, et al. Analysis of seed loss and pulmonary seed migration in patients treated with virtual needle guidance and robotic seed delivery. *Am J Clin Oncol* 2010 (in press)
11. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 59:61–71, 2011
12. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Identification of pubic arch interference in prostate brachytherapy: simplifying the transrectal ultrasound technique. *Brachytherapy* 2:240–245, 2003
13. Herbert C, Morris WJ, Hamm J, et al. The effect of loose vs. stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. *Brachytherapy* 2011 (in press)
14. Herstein A, Wallner K, Merrick G, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J* 11:385–389, 2005
15. Hinnen KA, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: differences in clinical outcome. *Radiother Oncol* 96:30–33, 2010
16. Kásler M, Ottó Sz. Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magyar Onkológia* 52:21–33, 2008
17. Kumar PP, Bartone FF. I-125 implant of the prostate: a new technique. *J Natl Med Assoc* 73:121–123, 1981
18. 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* 58:25–33, 2004
19. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 302:1202–1209, 2009
20. Nemzeti Rákellenes Program. Egészségügyi Minisztérium, Budapest, 2006
21. Nemzeti Rákregiszter adatai, Országos Onkológiai Intézet, Szervezési és Módszertani Osztály
22. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 173:1562–1566, 2005
23. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 6:129–134, 2007
24. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H, Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:965–974, 2006
25. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, et al. Loose seeds vs. stranded seeds: a comparison of critical organ dosimetry and acute toxicity in (125) I permanent implant for low-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2:200–205, 2008
26. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 83:3–10, 2007
27. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 4:34–44, 2005
28. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, et al. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:527–633, 2006
29. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 177:2106–2131, 2007
30. Wallner K, Merrick G, True L, et al. 125I versus 103Pd for low risk prostate cancer: Preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1297–1303, 2003
31. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ, et al. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 80:62–68, 2006