

Dorota Elżbieta Kazberuk

**Ocena przeżyć odległych oraz toksyczności
samodzielnej brachyterapii HDR wczesnych
postaci raka gruczołu krokowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych przeprowadzona
w Wielkopolskim Centrum Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

Promotor: Prof. Dr hab. Andrzej Roszak

POZNAŃ 2021

SPIS TREŚCI	Strona
Index skrótów	3
Spis rycin	4
Spis tabel	5
1. Wstęp	6
1.1. Epidemiologia w Polsce i na świecie	6
1.2. Etiologia	8
1.3. Diagnostyka i ocena zaawansowania klinicznego	11
1.4. Leczenie.....	21
1.5. Brachyterapia gruczołu krokowego	23
1.5.1. Rys historyczny	23
1.5.2. Rodzaje brachyterapii	25
1.6. Brachyterapia HDR	26
1.6.1. Brachyterapia – zalety, wady	26
1.6.2. Brachyterapia HDR – wskazania	29
1.6.3. Brachyterapia HDR – przeciwwskazania	29
1.6.4. Brachyterapia HDR – schematy frakcjonowania w monoterapii	30
1.7. Odczyny popromienne w brachyterapii.....	31
2. Cele pracy	31
3. Materiały i metody	32
3.1. Kwalifikacja do badania i kryteria włączenia	32
3.2. Charakterystyka pacjentów	34
3.3. Procedura brachyterapii HDR	35
3.4. Objętości tarczowe i organy ryzyka.....	38
3.5. Schematy frakcjonowania	39
3.6. Parametry planu leczenia	39
3.7. Obserwacja po zabiegu	40
3.8. Analiza statystyczna	41
4. Wyniki	42
4.1. Parametry rozkładu dawki w guzie (targecie, CTV)	43
4.2. Przeżycia po leczeniu	43
4.2.1. Przeżycia wolne od nawrotu biochemicznego	43
4.2.2. Przeżycia wolne od progresji	45
4.2.3. Przeżycia całkowite	45
4.2.4. Przyczyny kliniczne niepowodzeń leczenia	46
4.3. Toksyczność leczenia	47
4.3.1. Odczyn popromienny ze strony układu moczowego	47
4.3.2. Odczyn popromienny ze strony odbytnicy.....	47
4.3.3. Zależność nasilenia odczynu a dawki w narządach krytycznych	48
4.4. Czynniki kliniczne a wyniki leczenia	50
5. Dyskusja	51
6. Wnioski	74
7. Streszczenie.....	75
8. Piśmiennictwo.....	80

Indeks skrótów

ADT	<i>androgen deprivation therapy</i>
AR	<i>androgen receptor</i>
BED	<i>biological equivalent dose</i>
BRFS	<i>biochemical reccurrens-free survival</i>
BRT	<i>brachytherapy</i>
BRT-HDR	<i>brachytherapy high dose rate</i>
CTV	<i>clinical target volume</i>
DCE	<i>dynamic contrast enhanced imaging</i>
DRE	<i>badanie per rectum</i>
DVH	<i>dose volume histogram</i>
DVC	<i>dose-volume constrains</i>
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i>
GS	<i>Gleason score; G.s.</i>
HDR	<i>high dose rate</i>
HHV	<i>human herpes virus</i>
HIFU	<i>high intensity focused ultasound</i>
HPC	<i>hereditary prostate cancer</i>
HPV	<i>human papilloma virus</i>
IGF1	<i>insulin-like growth factor 1</i>
IGRT	<i>image-guided radiotherapy</i>
IMRT	<i>intensity-modulated radiotherapy</i>
LDR	<i>low dose rate</i>
LUTS	<i>lower urinary tract symptoms</i>
MDR	<i>medium dose rate</i>
mpMRI	<i>multiparametric magnetic resonance imaging</i>
MR/MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
OaR	<i>organ at risk</i>
OS	<i>overall survival</i>
OOP	<i>ostry odczyn popromienny</i>
PDR	<i>pulsed dose rate</i>
PET	<i>positron emission tomography</i>
PFS	<i>progression-free survival</i>
PIA	<i>proliferative inflammatory atrophy</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging – Reporting And Data System</i>
POP	<i>późny odczyn popromienny</i>
PSA	<i>prostate specific antygen</i>
PSAD	<i>PSA density</i>
PSAV	<i>PSA velocity</i>
PSMA	<i>prostate-specific membrane antigen</i>
RGK	<i>rak gruczołu krokowego</i>
RP	<i>resection prostate</i>
SBRT	<i>stereotactic body radiation therapy</i>
Skala IPSS	<i>objawy towarzyszące chorobom prostaty</i>
TK	<i>tomografia komputerowa</i>
TNM	<i>klasyfikacja TNM (Tumor Nodus Metastases) zaawansowania choroby nowotworowej</i>
TURP	<i>transurethral resection of the prostate</i>
VDR	<i>vitamin D receptor</i>
VMAT	<i>volumetric-modulated arc therapy</i>

Spis rycin	Strona
1. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego	44
2. Krzywa przeżycia wolnego do progresji.	45
3. Krzywa przeżycia (OS) całkowitego całej grupy	46
4. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego z podziałem na poziom wyjściowego PSA	50

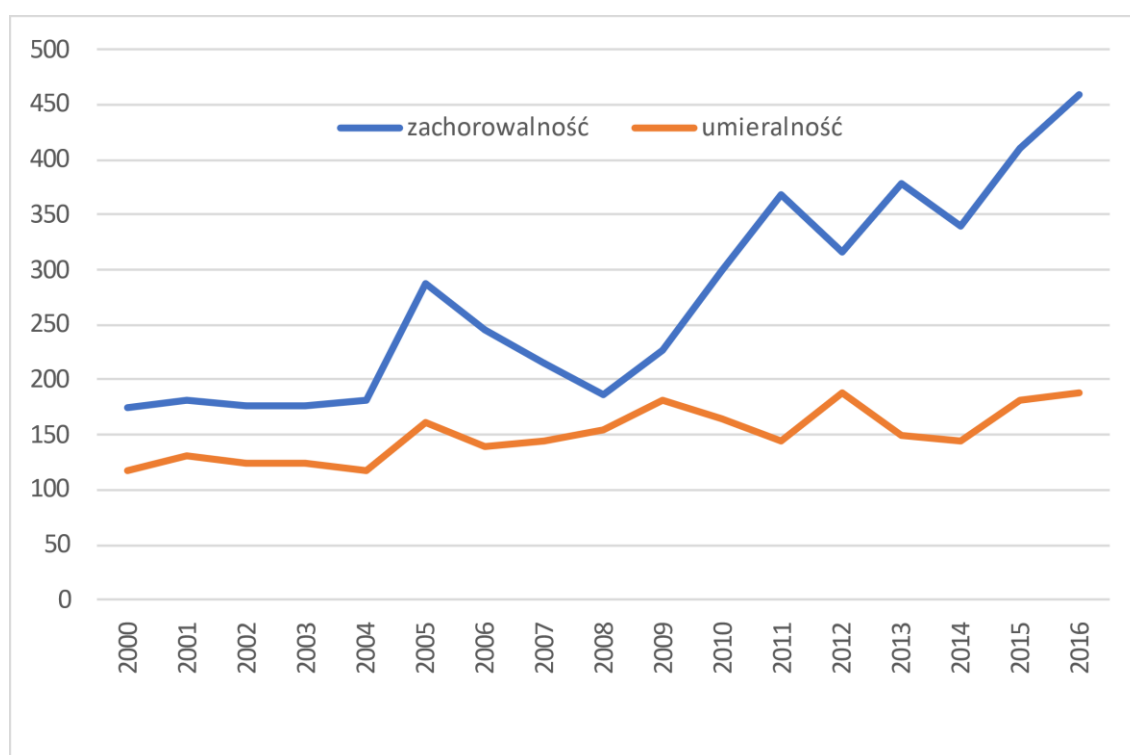
Spis tabel	Strona
1. Stopnie zaawansowania klinicznego według 8 edycji AJCC TNM z 2017r	18
2. Grupy prognostyczne raka gruczołu krokowego według 8 edycji AJCC TNM z 2017r.	19
3. Stopnie złośliwości histopatologicznej RGK wg. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	20
4. Grupy ryzyka wznowy na raka gruczołu krokowego z 2014 r. wprowadzone przez ISUP (<i>International Society of Urological Pathology</i>)	20
5. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii - ABS (2012r) w zakresie stosowania brachyterapii jako samodzielnej techniki leczenia chorych na raka gruczołu krokowego.....	29
6. Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego	34
7. Biologiczna dawka efektywna i dawka ekwiwalentna do dawki we frakcjonowaniu po 2 Gy w radioterapii z wiązek zewnętrznych dla brachyterapii schematem 3x15 Gy.	39
8. Warunki akceptacji planu BRT HDR dla poszczególnych narządów.....	40
9. Warunki akceptacji planu BRT HDR dla poszczególnych narządów – wyniki własne	43
10. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, bez progresji choroby i bez nawrotu biochemicznego, z 95% przedziałem ufności dla 5 i 8 lat	44
11. Ocena częstości wczesnych i późnych powikłań ze strony układu moczowego.....	47
12. Ocena częstości wczesnych i późnych powikłań ze strony odbytnicy	48
13. Parametry rozkładu dawki w narządach krytycznych.....	49
14. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 4 frakcje i powyżej	53
15. Toksyczność brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 4 frakcje i więcej	55
16. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 2-3 frakcje	56
17. Toksyczność brachyterapii HDR z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 2-3 frakcje	59
18. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 1 frakcja.....	62
19. Toksyczność brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 1 frakcja.....	63

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia w Polsce i na świecie.

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny Polskiego społeczeństwa. Rak gruczołu krokowego (RGK) jeszcze parę lat temu był drugim, co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce (po raku płuca i przed rakiem okrężnicy) [1,2]. Jednakże w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się stały wzrost zachorowalności na ten nowotwór z przyspieszeniem tempa wzrostu zachorowalności w ostatniej dekadzie [1,2,3]. Przyczyną wzrostu zachorowalności na RGK jest prawdopodobnie rozpowszechnienie oznaczania PSA (*Prostate Specific Antygen*) w surowicy krwi, a co za tym idzie – zwiększona rozpoznawalność tego nowotworu [2,4]. Obecnie mówi się wręcz o epidemii rozpoznawania nowotworów gruczołu krokowego [2]. W raporcie Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016r RGK był już najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym i stanowił 19,3% zachorowań ogółem [1,2]. Większość zachorowań na RGK stwierdzanych jest w siódmej i ósmej dekadzie życia – 87% zachorowań występuje po 60 r. życia, ponad 50% - po 70 r.ż. [2]. Co ciekawe jednocześnie obserwuje się stabilizację umieralności i poprawę wskaźników przeżyć dla tego nowotworu. U mężczyzn w 2016 roku największy odsetek zgonów nowotworowych stanowiły zgony z powodu nowotworów złośliwych płuca (29,3%) – rak gruczołu krokowego znajdował się na drugim miejscu (9,4%) – Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka gruczołu krokowego dla mężczyzn w Polsce wyniósł 12,4/10 [3]. U chorych, u których zdiagnozowano ten nowotwór w latach 2000-2002 jednoroczne wskaźniki przeżyć całkowitych wynosiły 84,1%, natomiast dla chorych zdiagnozowanych w latach 2003-2005 już 87,8%. Przeżycia 5-letnie w ciągu pierwszych 10 lat XXI-wieku poprawiły się z 65,2% do 76,4% [1,2].

W 2016 roku w województwie podlaskim liczba wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wyniosła 4251, z czego u mężczyzn rozpoznano 2157 nowotworów złośliwych, w tym 459 zachorowań na raka gruczołu krokowego (wykres 1). W tym samym czasie, w województwie podlaskim na ten nowotwór zmarło 188 mężczyzn [1,2].



Wykres 1. Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w województwie podlaskim w 2000-2016.

Porównując dane epidemiologiczne dla Polski i świata należy stwierdzić, iż zachorowalność na RGK w Polsce jest niższa o około 45% w porównaniu z zachorowalnością w krajach Unii Europejskiej [2,4,5]. W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej nowotwór ten znajduje się na pierwszym miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i na drugim miejscu – pod względem zgonów. Częściej rozpoznaje się ten nowotwór w krajach rozwiniętych niż w krajach o

mniej w stopniu rozwoju gospodarczego. W Europie najwyższą śmiertelność obserwowano w latach 90-tych, następnie liczba zgonów uległa stabilizacji, a w chwili obecnej - zmniejszeniu. Na obniżenie wskaźników umieralności wpłynęły: polityka wczesnego wykrywania raka prostaty, zmiana stylu życia i wyższa skuteczność prowadzonego leczenia [4,5].

1.2 Etiologia

Czynniki ryzyka rozwoju RGK wciąż nie są do końca poznane. Głównymi determinantami RGK wymienianymi w literaturze są czynniki genetyczne, wiek i pochodzenie etniczne oraz czynniki środowiskowe [6,7,8,9,10,11,12].

• **Czynnik genetyczny** jest jednym z zasadniczych przyczyn rozwoju nowotworu. W 1956 r. Morganti i wsp. [8] po raz pierwszy zaobserwowali częstą zapadalność na tę chorobę w obrębie jednej rodziny, u których krewni mieli rozpoznanego RGK. Skłoniło to badaczy do poszukiwania i przeprowadzenia wielu analiz nad rodzinnym występowaniem tego nowotworu złośliwego. Woolf i wsp. [9] wykazali trzykrotnie wyższą śmiertelność na RGK wśród ojców i braci pacjentów, którzy zmarli na raka stercza, niż wśród krewnych pacjentów, którzy zmarli z powodu innych chorób. Natomiast Steinberg i wsp. [10] udowodnili 2,2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju RGK w rodzinach z jednym i 4,9-krotnie wyższe - z dwoma krewnymi pierwszego stopnia chorymi na ten nowotwór. W 1992 r. Carter i wsp. [11] wykazali, że 9% rodzinnego RGK wykrytego do 85 r.ż. i 43% przypadków tego raka wykrytego do 55 r.ż. wiąże się z obecnością rzadkiego allele genu RNASEL. Jest on umiejscowiony w lokus HPC1(1q24-25), a jego ekspresję oszacowano na 88% u mężczyzn w wieku 85 lat. Było to przełomowe odkrycie, gdyż od tego czasu zaczął funkcjonować termin „dziedziczny rak stercza” – HPC (*hereditary prostate cancer*) [8].

Z definicji :

- **dziedziczną postać** rozpoznaje się, jeśli nowotwór występuje u co najmniej trzech krewnych pierwszego stopnia lub u co najmniej dwóch, u których rak wystąpił przed 55 rokiem życia
- **rodzinnie występujący** rak stercza rozpoznaje się gdy nie jest spełniony warunek starszego wieku lub RGK występuje u mniej niż trzech krewnych.

Ten rodzaj nowotworu cechuje niższe ryzyko występowania.

W ostatnim dziesięcioleciu wykazano korelację występowania raka stercza z mikrosatelitarnymi sekwencjami CAG i GGC genu receptora androgenowego oraz genu receptora dla witaminy D (*VDR-vitamin D receptor*) [12,13,14,15]. Przedmiotem badań jest również gen typu II dla 5A-reduktazy oraz gen receptora estrogenowego [12].

• **Wiek:** ryzyko zachorowania na RGK wzrasta gwałtownie od 6 dekady życia [1,2]. Oznacza to, że w związku ze starzeniem się populacji ludzkiej, społeczeństwa krajów rozwiniętych i rozwijających się narażone są na większe ryzyko występowania raka stercza.

• **Rasa:** obserwuje się różnice w zachorowalności na RGK w różnych grupach etnicznych, co stanowi pośredni dowód na genetyczne podłoże tego nowotworu. Parkin i wsp. [13] stwierdzili, iż najwyższa zapadalność na RGK cechuje Afroamerykanów, najniższa zaś Japończyków i Chińczyków. Natomiast rasa kaukaska cechuje się umiarkowanym poziomem zachorowalności [14,15].

• **Czynniki środowiskowe:** wykrywalność RGK na podstawie badania autopsyjnego wykonanego z innych powodów niż nowotwór jest zbliżona na całym świecie [14], a mimo to istnieją różnice w zachorowalności na RGK pomiędzy różnymi krajami i obszarami geograficznymi. Czynniki środowiskowe sprzyjają przemianie postaci utajonych (*latent*) nowotworu w postać klinicznie jawną [15]. Spośród

czynników środowiskowych i związanych ze stylem życia zwiększających zachorowanie na RGK wyróżnia się czynniki wpływające na proliferację i aktywność gruczołu krokowego, takie jak: stany zapalne, infekcje, czynniki hormonalne, pewne wzorce zachowań seksualnych, złe nawyki żywieniowe, niska aktywność fizyczna. Szacuje się, że ok. 20% wszystkich rodzajów raka na świecie wywołują infekcje [16,17,18,19,20]. Podobny proces może leżeć u podłoża RGK, o czym świadczy obecność nacieków zapalnych i zmian histologicznych zwanych atrofią zapalną proliferacyjną (PIA – *proliferative inflammatory atrophy*), często obserwowanych w biopsjach stercza ze stwierdzonymi zmianami przednowotworowymi i wczesnym rakiem stercza [17]. Istnieją metaanalizy poświęcone zależnościom między występowaniem RGK a przebytymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową i zapaleniem stercza [18,19]. Badania donoszą także, że istnieje związek między występowaniem RGK i obecnością przeciwciał przeciwko bakteriom wywołującym kiłę, ludzkim wirusem brodawczaka (HPV, *human papilloma virus*) i ludzkim wirusem opryszczki (HHV-2 i 8, *human herpes virus -2, -8*) oraz wirusem cytomegalii (CMV) [20].

• **Gospodarka hormonalna:** rak stercza jest nowotworem hormonozależnym [21]. Androgeny są niezbędne do rozwoju choroby, natomiast nie mają znaczenia w mechanizmie transformacji nowotworowej. Dowodem na ta tezę są bardzo rzadkie zachorowania na RGK u mężczyzn wykastrowanych przed osiągnięciem dojrzałości płciowej i z wrodzoną niedoczynnością przysadki mózgowej. Wysoki poziom testosteronu był uznawany przez długi czas za czynnik rozwoju raka stercza. Jednakże metaanaliza 18 badań prospektywnych (3886 mężczyzn z rakiem stercza i 6438 z grupy kontrolnej) wykonana w 2008 roku przez *Prostate Cancer Collaborative Group* nie potwierdziła związku między występowaniem raka stercza a poziomem testosteronu

całkowitego i wolnego, dihydrotestosteronu, adrostendionu, estradiolu w surowicy krwi [20,21,22]. Ważną rolę w karcenogenezie RGK może odgrywać polimorfizm receptorów androgenowych (AR, *androgen receptor*) i genów uczestniczących w syntezie androgenów [21]. Estrogeny biorą aktywny udział we wzroście i rozwoju komórek stercza. Pełnią one protekcyjną rolę w rozwoju raka poprzez hamowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady, jak też bezpośrednio hamują wzrost komórek śródbłonna. Pojawiają się jednak dowody, że estrogeny mogą mieć znaczenie w prokarcenogenezie i progresji raka gruczołu krokowego [22].

• **Otyłość:** W analizie 12 badań klinicznych (3700 chorych i 5200 zdrowych) zauważono korelację między stężeniem IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu, *insulin-like growth factor 1*) w surowicy krwi a rozwojem RGK [22]. Inne badania epidemiologiczne wykazały korelację pomiędzy stężeniem leptyny produkowanej przez adipocyty tkanki tłuszczowej i rozwojem zaawansowanego raka prostaty [23,24,25,26]. Związek między otyłością a stopniem zróżnicowania raka stercza potwierdziły trzy duże badania prospektywne, w których dowiedziono, że otyłość koreluje ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka stercza nisko zróżnicowanego [24, 25, 26]. Zwiększone ryzyko raka klinicznie jawnego i zgonów z tego powodu może mieć związek z dużym spożyciem tłuszczów nasyconych i zwierzęcych, jednak wyniki badań tego nie potwierdziły [28,29].

1.3 Diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego i ocena stopnia klinicznego zaawansowania opiera się na: badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. W 70-80% nowotwór rozwija się w strefie obwodowej gruczołu, w 20% w strefie przejściowej i w 5% dotyczy strefy centralnej [30,31]. Prawie zawsze jest to

naciek wieloogniskowy. Gruczolakorak stanowi około 95% rozpoznań, rak płaskonabłonkowy lub przejściowy 5%, bardzo rzadko występuje mięsak [30]. Objawy raka stercza są niecharakterystyczne. Wczesna faza choroby przebiega bezobjawowo. Pojawiające się dolegliwości dotyczą najczęściej zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego (tzw. przeszkodowe), bądź też zaburzeń gromadzenia moczu (podrażnieniowe). Zaburzenia podrażnieniowe powodują powstawanie objawów wchodzących w skład tzw. zespołu LUTS (*lower urinary tract symptoms*). Są to: częste oddawanie moczu, opróżnianie pęcherza w nocy oraz parcia naglące. U chorych na uogólnioną chorobę pierwszym objawem mogą być bóle kostne w przypadku obecności przerzutów do kości [31,32].

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego i podjęciu decyzji terapeutycznych opiera się na:

- Badaniu przez odbytnicę, DRE (*digital rectal examination*)
- Określeniu poziomu PSA (*prostate specific antigen*) w surowicy
- Ultrasonografii przez odbytniczej (TRUS, *transrectal ultrasonography*)
- Biopsji gruczołu krokowego pod kontrolą USG
- Tomografii komputerowej (TK)
- Rezonansie magnetycznym (MR)
- Scyntygrafii kośćca
- Pozytonowej tomografii emisyjnej z TK (PET, *positron emission tomography*)
- nomogramach predykcji zaawansowania klinicznego i rokowania

ad. DRE

Obowiązkowym elementem badania pacjenta, u którego podejrzewa się raka gruczołu krokowego jest badanie *per rectum* (DRE), które umożliwia stwierdzenie

powiększenia gruczołu i zbadanie jego struktury [31]. Dokładność DRE w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania nie przekracza 50% [32, 33].

ad. PSA

Wprowadzenie oznaczania stężenia PSA do codziennej praktyki klinicznej zwiększyło rozpoznawanie RGK [34,35]. PSA jest to proteaza serynowa odkryta przez Wang'a a wprowadzona jako metoda wykrywania RGK do praktyki klinicznej przez Stamey'a i wsp. [36,37,38]. Jest to marker niespecyficzny dla choroby nowotworowej, ale charakterystyczny dla tkanki gruczołowej stercza. Wzrost stężenia PSA zdarza się w różnych, innych niż nowotwór stanach chorobowych. Stężenie PSA w osoczu odzwierciedla uszkodzenie warstwy podstawnej komórek nabłonka gruczołowego i błony podstawnej oraz przedostawanie się tej proteazy do krwi. Wzrost stężenia PSA obserwujemy w łagodnym przeroście stercza (BPH ang. *Benign Prostate Hyperplasia*) i innych chorobach gruczołu, a także po zabiegach na sterczu (w tym cewnikowanie pęcherza moczowego) [39]. Jednakże poziom PSA powyżej 4 ng/ml sugeruje obecność raka. Wartości PSA ściśle korelują z ryzykiem pojawienia się raka również w wartościach PSA poniżej 4,0ng/ml, szczególnie u mężczyzn poniżej 65 roku życia [40]. Wyniki badań wskazują, iż w tej grupie wiekowej czujność onkologiczna powinna być wzmożona nawet przy niższych poziomach antygenu - 2,5-3 ng/ml z uwagi na agresywniejszy przebieg choroby [41]. W ogólnej populacji pacjentów obserwuje się związek między stężeniem PSA a stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu. Stężenie PSA >20ng/ml często sugeruje wykraczanie nacieku poza torebkę gruczołu, natomiast PSA>40ng/ml wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na obecność przerzutów w kościach lub narządach miękkich. W praktyce klinicznej warto skorzystać z nomogramów kwalifikacji terapeutycznych opracowanych przez Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [42].

Szybkość wzrostu PSA jest przydatnym parametrem w identyfikacji ryzyka nawrotu choroby i może skłaniać do pogłębienia diagnostyki [35,44,45]. Niektóre badania dowodzą, że szybkość wzrostu poziomu PSA (*PSA velocity*) jest dobrym czynnikiem w identyfikacji mężczyzn z bardziej agresywnymi postaciami choroby [43]. W celu poprawienia wartości diagnostycznej PSA stosowana jest niekiedy tzw. gęstość PSA (*PSA density*, PSAD) stosunek poziomu antygenu do objętości gruczołu (norma poniżej 0,15). Dynamika wzrostu poziomu PSA w czasie (tzw. szybkość narastania – PSAV, *PSA velocity*) o 20% wskazuje potrzebę pogłębienia diagnostyki [44]. Wartościowe okazuje się również oznaczanie stężenia tzw. wolnego PSA i jego stosunku do całkowitego PSA (wartość nie powinna być niższa niż 0,18) [45].

Ad. Biopsja gruczołu krokowego pod kontrolą USG

Ostateczne rozpoznanie RGK opiera się na wykonaniu biopsji pod kontrolą ultrasonografu przezodbytniczego w celu uzyskania wyniku histopatologicznego [46,49,50,]. Biopsja stercza jest wskazana w przypadku pojawienia się: podwyższonego stężenia PSA, podejrzanych zmian wykrytych w badaniu *per rectum*, obecności nieprawidłowych obszarów w TRUS [41,50,51,52,53]. Biopsję cienkoigłową wykonuje się jedynie w celu mikroskopowego potwierdzenia komórek nowotworowych u pacjentów leczonych paliatywnie. Biopsję gruboigłową (*core biopsy*) wykonuje się w sytuacji planowania leczenia radykalnego. Zwykle pobiera się 10 i więcej wycinków (rdzeni) z różnych części gruczołu krokowego: ze strefy obwodowej, oraz podejrzanych ognisk. [93]. Wynik biopsji powinien zawierać typ histologiczny raka, stopień zróżnicowania komórek w skali Gleason'a (GS, *Gleason score*), liczbę rdzeni z ogniskami raka w stosunku do całkowitej liczby pobranych rdzeni tkankowych, powierzchnię zajmowaną przez komórki rakowe lub całkowitą długość tkanki nowotworu (w mm) [49,54,55,56,57,58,59,60,92]. W 2019 r. Europejskie Towarzystwo

Urologiczne zmieniło wytyczne dotyczące sposobu przeprowadzenia biopsji prostaty. Rekomenduje się aby każda biopsja gruczołu krokowego przeprowadzana była w oparciu o badanie mpMRI i stwierdzone w nim nieprawidłowości. Biopsja fuzyjna powinna być wykonywana w grupach mężczyzn: kierowanych do pierwszej biopsji, kierowanych do biopsji powtórnej – gdy dane kliniczne wskazują na obecność raka stercza mimo braku komórek nowotworowych w poprzednich pobraniach oraz u mężczyzn z rakiem małego ryzyka prowadzonych w strategii aktywnego nadzoru (*ang. active surveillance*) jako biopsje weryfikujące i sprawdzające stan choroby w trakcie obserwacji. [132]

Ad. TK

Tomografia komputerowa nie ma znaczenia klinicznego w ocenie zaawansowania miejscowego RGK [48,49,60,94]. Rolą TK jest identyfikacja przerzutów do węzłów chłonnych i tkanek miękkich [48,93]. Holenderska metaanaliza wykazała czułość TK w wykrywaniu przerzutowych węzłów chłonnych u pacjentów z RGK wynosi 42%, natomiast swoistość – 82%. Oba wskaźniki są wyższe dla TK w porównaniu z MR miednicy [60,61,62,95]. TK znalazła swoje miejsce w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, np. przerzutów w kościach czy też węzłach chłonnych [92]. Tomografia komputerowa jest rutynowo stosowana w planowaniu radioterapii [54, 70,71,72,73,74,75,76,77].

Ad. Rezonans magnetyczny (MR)

Rezonans magnetyczny jest najczulszą metodą obrazowania gruczołu krokowego [48]. Przewagą MR nad innymi badaniami jest wysoka rozdzielczość w obrazowaniu tkanek miękkich, możliwość rejestracji obrazów o różnych parametrach, zdolność obrazowania wielopłaszczyznowego i funkcjonalnego [76]. Rezonans magnetyczny jest przydatny w lokalizacji podejrzanych ognisk w gruczole krokowym, które powinny być

poddane biopsji oraz do oceny stopnia klinicznego zaawansowania [76,94]. Przy zastosowaniu immunoscyntygrafii (przeciwciała przeciw antygenowi błonowemu raka stercza) MRI pozwala na identyfikację ogniska wznowy [47,133]. Najdokładniejsze obrazowanie prostaty uzyskuje się z zastosowaniem MR z cewką endorektalną (indukcja 1,5 T) lub powierzchniową (minimalna Indukcja 1,5 T, optymalnie 3 T) [48,64,65,66,67,68,69].

W ciągu ostatnich lat wzrosło znaczenie multiparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI, *multiparametric magnetic resonance imaging*). Badanie obejmuje, poza standardowo wykorzystywaną sekwencją obrazowania T2-zależną, sekwencję DWI (*diffusion weighted imaging*, obrazowanie zależne od dyfuzji) i/lub sekwencję DCE (*dynamic contrast enhanced imaging*, dynamiczne wzmocnienie kontrastowe) [76]. Multiparametryczny MR ma zastosowanie w diagnozowaniu dużych, słabo zróżnicowanych RGK.[76] Badanie to zostało włączone do protokołów biopsji sterowanej obrazem MR, co pozwala na zwiększenie wykrywalności raków wysokiego ryzyka przy wykorzystaniu mniejszej liczby rdzeni w biopsji oraz zmniejszenie wykrywalności raków niskiego ryzyka. Multiparametryczny MR pozwala na dokładną ocenę naciekania poza torebkę gruczołu oraz zaoszczędzenie nerwów podczas zabiegu operacyjnego [76,93,94]. Wykazano, że mpMRI jest równie precyzyjny w diagnostyce węzłów chłonnych miednicy jak CT [76] Ponadto, mpMRI charakteryzuje się bardzo wysoką czułością i swoistością rzędu 98-100% w obrazowaniu przerzutów RGK do kości [76]. Na podstawie mpMRI i przy wykorzystaniu skali PI-RADS (*Prostate Imaging – Reporting And Data System*) możliwa jest wystandaryzowana diagnoza klinicznie istotnego RGK. Skala PI-RADS ma za zadanie zminimalizować różnice w przeprowadzaniu i opisywaniu badania mpMRI gruczołu krokowego między

ośrodkami. Skala ta została stworzona na podstawie najlepszych dostępnych dowodów i opinii ekspertów w dziedzinie diagnostyki RGK [96].

Ad. Scyntygrafia kośćca

Badanie to umożliwia ocenę przerzutów odległych w kościach. Powinno być wykonywane u chorych zgłaszających bóle kostne oraz w przypadku stwierdzenia podwyższonej aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi (dotyczy 70% przypadków). Ponadto badanie to wskazane jest u chorych bez objawów w przypadku: stężenia PSA powyżej 20 ng/ml, i więcej, nacieku raka poza gruczoł krokowy w badaniach obrazowych [47, 77, 78, 79, 80, 81, 82].

Ad. PET

Wykonanie badania PET z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy znakowanej fluorem 18F (18F-FDG) ma ograniczone zastosowanie w rozpoznawaniu raka stercza z uwagi na niską czułość, wynikającą z niskiego wychwytu 18F-FDG przez komórki stercza. Zgodnie z polskimi zaleceniami badanie PET-TK z użyciem cholicy i octanu znakowanych fluorem (18F), węglem (11C) oraz błonowego antygenu specyficznego dla prostaty (PSMA, *prostate specific membrane antigen*) znakowanego galiumem (68Ga) lub fluorem (18F) jest wartościowym badaniem w ocenie zaawansowania raka gruczołu krokowego. Należy rozważyć wykonanie badania PET-TK w diagnostyce wstępnej raka gruczołu krokowego, jeżeli wyniki kolejnych badań biopsyjnych są ujemne i równocześnie wzrasta stężenie PSA, a także przy podejrzeniu obecności przerzutów w węzłach chłonnych lub układzie kostnym u chorych kwalifikowanych do radykalnego leczenia oraz w diagnostyce w kierunku nawrotu RGK po leczeniu radykalnym [83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92].

Kolejnym etapem diagnostyki raka stercza jest określenie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu oraz czynników ryzyka progresji choroby [76, 89, 90].

Tabela 1. Stopnie zaawansowania klinicznego według 8 edycji AJCC TNM z 2017r [76]

CECHA	DEFINICJA
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie DRE, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, stanowi <5% wyciętej tkanki gruczołu
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi > 5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy), ale nie badany DRE
T2	Guz ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza, bez unieruchomienia i naciekania narządów sąsiadujących
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Ocenę klinicznego zaawansowania raka gruczołu krokowego wykonuje się zgodnie z klasyfikacją TNM wprowadzoną przez *Union for International Cancer Control* i *American Joint Committee on Cancer*. Obecnie obowiązuje 8 edycja

klasyfikacji z 2017 roku (Tabela 1) [98]. Chorzy opisani w tej pracy byli kwalifikowani do leczenia gdy obowiązywała klasyfikacja z 2002 r., która nie różniła się od 8 edycji.

Stopień klinicznego zaawansowania TNM, wskaźnik Gleasona oraz stężenie PSA w surowicy krwi wyznaczają grupy prognostyczne oraz ryzyka wznowy wśród chorych na raka gruczołu krokowego (Tabela 2) [90,91,92], co pozwala na wybranie najlepszej metody leczenia dla pacjenta (Tabela 3 i 4).

W raku gruczołu krokowego, mimo że jest nowotworem hormonozależnym, nie ocenia się ekspresji AR w celu zakwalifikowania chorych do leczenia hormonalnego. Obecnie obowiązujący podział grup rokowniczych został wprowadzony w 2014 roku przez ISUP (International Society of Urological Pathology) i wyróżnia 5 grup pacjentów z RGK. [99] (Tabela 4).

Tabela 2. Grupy prognostyczne raka gruczołu krokowego według 8 edycji AJCC TNM z 2017r.

Grupa prognostyczna	Cecha T	Cecha N	Cecha M	PSA (ng/ml)	Cecha G
I	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
II A	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10<20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10<20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10<20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
II B	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
II C	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
III A	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
III B	T3-4	N0	M0	Każde PSA	1-4
III C	Każde T	N0	M0	Każde PSA	5
IV A	Każde T	N1	M0	Każde PSA	Każde
IV B	Każde T	Każde N	M1	Każde PSA	Każde

Skala Gleasona została skonfigurowana do tzw. stopni złośliwości histopatologicznej RGK (cecha G – *grade group*) (Tabela 3).

Tabela 3. Stopnie złośliwości histopatologicznej RGK wg. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [76]

Stopień złośliwości hist-pat	Wskaźnik Gleasona	Składowe wskaźnika Gleasona
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 lub 10	4+5, 5+4, 5+5

Tabela 4. Grupy ryzyka wznowy na raka gruczołu krokowego z 2014 r. wprowadzone przez ISUP (*International Society of Urological Pathology*) [76, 99]

Bardzo niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko		Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
iPSA <10,0	iPSA <10,0	Czynniki ryzyka: iPSA 10-20 lub/Gleason 7 Lub/T2b-2c		iPSA >20,0 lub/	iPSA – dowolne
Gleason <6	Gleason <6	Korzystne rokowanie	Niekorzystne rokowanie	Gleason >7 Lub/	Gleason 9-10 lub/
T1c	T1-2a	1 z czynników ryzyka i Gleason 7=3+4	>1 z czynników ryzyka i Gleason 7=4+3	T3a	>4 rdzenie w biopsji z Gleason 8 – 10 lub/
< 3 zajętych wałeczków z biopsji z < 50% naciekiem		<50% zajętych rdzeni w biopsji	50% zajętych rdzeni w biopsji		T3b-4
Gęstości PSA <0,15 ng/ml/g					

Dodatkowe narzędzia stosowane w celu wyznaczenia właściwego modelu prognostycznego, to: nomogramy Partina [49,50], wzory przygotowane przez Rocha i D'Amico [51] oraz nomogramy Kattan [52,53].

1.4. Leczenie

U chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu istnieje kilka opcji terapeutycznych. Decyzja o sposobie leczenia opiera się na ocenie stopnia klinicznego zaawansowania, grupy prognostycznej, do której należy chory oraz innych czynników rokowniczych i predykcyjnych, do których należą m.in.: wiek chorego, stężenie i dynamika wzrostu PSA. Ponadto należy brać pod uwagę istnienie chorób współistniejących oraz preferencje chorego jak również możliwości terapeutyczne ośrodka [55].

U chorych na wczesnym etapie choroby i z relatywnie krótkim spodziewanym czasem przeżycia można odstąpić od aktywnego leczenia na rzecz tzw. aktywnego nadzoru (*active surveillance*) [56] lub bacznej obserwacji (*watchful waiting*) [57,58]. Metody te różnią się od siebie częstotliwością wykonywanych badań DRE, obrazowych, PSA i badania histopatologicznego.

Do metod leczenia radykalnego należą: prostatektomia, teleradioterapia/brachyterapia oraz terapie opcjonalne: ablacja kriochirurgiczna, zogniskowane fale ultradźwiękowe o dużej energii (HIFU, *high intensity focused ultrasound*), ablacja falami o częstotliwości radiowej i terapia fotodynamiczna.

Zabieg prostatektomii (RP, *resection prostate*) polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi i pewnej ilości tkanek otaczających, tak, aby uzyskać ujemne marginesy chirurgiczne. W zależności od TNM, u części chorych wykonuje się również obustronną limfadenektomię w obrębie miednicy mniejszej. W celu precyzyjnej kwalifikacji do zakresu zabiegu operacyjnego

w codziennej praktyce znalazł zastosowanie nomogram przewidujący ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych (Briganti) [134]. Celem RP jest całkowite usunięcie nowotworu z zachowaniem funkcji trzymania moczu i potencji. U chorych w grupie niskiego ryzyka u chorych w wieku poniżej 65 roku życia RP stanowi alternatywę dla radioterapii i aktywnego nadzoru. W przypadku pacjentów z zaawansowaniem T2a RP może stanowić leczenie rekomendowane w porównaniu z aktywną obserwacją. W grupie wysokiego ryzyka RP stanowi opcję terapeutyczną pod warunkiem, że naciek nowotworowy nie obejmuje kości miednicy oraz zwieraczy cewki moczowej.

Kolejną metodą leczenia miejscowego raka gruczołu krokowego jest radioterapia, która dzieli się na radioterapię wiązkami zewnętrznymi (teleradioterapię) i brachyterapię. Rozwój nowoczesnych technik teleradioterapii pozwala na eskalację dawki w obszarze gruczołu krokowego, z jednoczasową ochroną tkanek sąsiadujących, co przekłada się na wzrost odsetka pacjentów bez progresji biochemicznej. Standardem postępowania jest zastosowanie radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiotherapy*) lub techniki łukowej (VMAT, *volumetric-modulated arc therapy*) pod kontrolą badania obrazowego (IGRT, *image-guided radiotherapy*). W ostatnich latach u chorych na miejscowo zaawansowanego RGK stosuje się także techniki radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*), realizowane m.in. na aparacie *CyberKnife* [59].

Brachyterapię można stosować samodzielnie, jak w niniejszym badaniu lub w skojarzeniu z teleradioterapią. Szczegółowy opis tej techniki umieszczono w kolejnym rozdziale.

U chorych z czynnikami ryzyka progresji choroby należy rozważyć skojarzenie miejscowych metod leczenia z hormonoterapią (częściową lub całkowitą blokadą androgenową, ADT, *androgen deprivation therapy*). W zależności od grupy ryzyka u

chorych na raka gruczołu krokowego stosuje się hormonoterapię krótkoterminową (4-6 miesięcy) lub długoterminową (2-3 lat) [60]. Zastosowanie ADH zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię oraz może prowadzić do zmniejszenia wielkości gruczołu krokowego nawet do 20% a co za tym idzie polepszenia rozkładu dawki promieniowania i poprawy kontroli miejscowej [61,62].

1.5. Brachyterapia gruczołu krokowego

1.5.1. Rys historyczny

Początki brachyterapii sięgają końca XIX wieku, kiedy to Wilhelm Roentgen dokonał odkrycia promieniowania X (1895r), Henri Becquerel wykrył radioaktywność uranu (1896r), a Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie opisali nowy promieniotwórczy pierwiastek – radium (1898r) [100]. Odkrycie radu zapoczątkowało liczne próby zastosowania tego pierwiastka w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego:

- 1908r: H. Minet wprowadził źródło radowe do cewki moczowej
- 1910r: R. Paschkis użył do aplikacji radu cystoskopu [63]
- 1913r: Pasteur i Degrais aplikowali rad przy pomocy drutów do cewki moczowej przez tuby wykonane ze srebra
- 1915-17: B. Barringer po raz pierwszy zastosował igły radowe metodą przekroczowej implantacji [64]. W latach 30-tych XX wieku Barringer stosował nowe techniki nadłonowego i kroczonego dostępu; wynalazł również płytkę celowniczą ułatwiającą aplikację
- Hugh H. Young opracował kolejny aplikator radowy [65]
- 1951r.: R. Flocks i inni zaczęli stosować roztwory koloidowe złota (^{198}Au)
- Lata 60-te: W. Henschke zastosował technikę „*afterloading*” – zdalna aplikacja źródła [66].

- Lata 70-te: W. Withmore opisał zabieg nadłonowej aplikacji implantów jodu 125 [67]
- 1985r: Ośrodek w Kilonii w Niemczech, Bertermann – pierwsza aplikacja HDR w raku gruczołu krokowego [70]

Na przestrzeni lat stosowano różne drogi implantacji pierwiastków promieniotwórczych w leczeniu RGK: przezcewkowy, przedbytniczy i przekroczoowy. Brak możliwości dozymetrycznych i narzędzi weryfikujących położenie aplikatorów powodowało, że leczenie z reguły było obarczone dużym ryzykiem powikłań zarówno dla pacjentów, jak i personelu medycznego. W tym upatruje się przyczynę spadku zainteresowania brachyterapią w połowie XX wieku. Dodatkowo wdrożenie do leczenia chorych na RGK teleradioterapii megawoltowej, rozwój aparatury i technik napromieniania oraz wprowadzenie nowych technik chirurgicznych osłabiły rozwój brachyterapii.

Intensywny rozwój brachyterapii w raku gruczołu krokowego nastąpił przed 20-30 laty, kiedy to zastosowano izotop Radonu ^{222}Rn . Ponadto zaczęto używać płytkę stabilizacyjną do śródkankowej implantacji [68] oraz ultrasonograf transrektalny do monitorowania położenia igieł co zwiększyło precyzję tej metody [69]. W 1985 roku na Uniwersytecie w Kilonii Bertermann wraz ze wsp. [70] zastosował źródło Irydu (Ir-192) w postaci pojedynczego źródła kroczącego techniką następowego ładowania („*afterloadingu*”), co dało podwaliny dzisiejszej brachyterapii gruczołu krokowego techniką HDR. Postęp technologiczny ostatnich lat przyczynił się do powstania wysokiej jakości systemów do planowania i realizacji brachyterapii HDR z zachowaniem bezpieczeństwa pacjentów i personelu medycznego oraz z możliwością wykonania precyzyjnych obliczeń dawki i jej weryfikacji [66].

1.5.2. Rodzaje brachyterapii

Brachyterapia (grec. *brachio*, z bliska) jest metodą wykorzystującą energię fotonów i/lub cząstek pochodzących z rozpadu izotopów (źródeł) promieniotwórczych. Jest to metoda radioterapii, w której źródło promieniowania jonizującego umieszczone jest w guzie nowotworowym lub w jego bezpośrednim sąsiedztwie. Wyróżnia się kilka rodzajów brachyterapii w zależności od:

- Mocy dawki (definicje wg ICRU):
 - Ultra LDR – implanty stałe – moc dawki 0,01-0,3 Gy/h
 - LDR (*low dose rate*) – brachyterapia niskiej mocy dawki (0,4-2 Gy/h)
 - PDR (*pulsed dose rate*) – brachyterapia pulsacyjna (0,5-1 Gy/h)
 - MDR (*medium dose rate*) – brachyterapia średniej mocy dawki (2-12 Gy/h)
 - HDR (*high dose rate*) – brachyterapia wysokiej mocy dawki (> 12 Gy/h)
- Czasu trwania leczenia:
 - Implanty stałe/*permanent* (źródła o krótkim czasie połowicznego rozpadu i niskiej energii fotonów, np. jod, pallad, złoto)
 - Implanty czasowe/*temporary* (implanty usuwane, leczenie przy pomocy urządzeń typu „*afterloading*”)
- Pozycję źródeł
 - śródtkankowa (*interstitial*) materiał radioaktywny wewnątrz zmiany nowotworowej
 - śródjamowa (*intracavitary*)
 - naczyniowa (*endovascular*)
 - śródprzewodowa (*transluminal*)
 - kontaktowa (*mould techniques, plesiotherapy*)
- Techniki brachyterapii :

- aplikacja bezpośrednia (*preloaded*)
- ręczne ładowanie przewodnic (*manual afterloading*)
- zdalne ładowanie (*remote afterloading*)

1.6. Brachyterapia HDR

Brachyterapia HDR (BRT-HDR) jest powszechnie stosowaną metodą napromieniania chorych na raka gruczołu krokowego. W brachyterapii RGK stosuje się wyłącznie brachyterapię śródtkankową. Technika ta może być stosowana zarówno w skojarzeniu z teleradioterapią (tzw. „boost”) [71] lub też samodzielnie w wybranej grupie chorych.

Stosowanie brachyterapii w leczeniu RGK ma swoje uzasadnienie radiobiologiczne. Biorąc pod uwagę doniesienia piśmiennictwa sugerujące niskie wartości współczynnika alfa/beta dla RGK, wynoszące 1–3 Gy, zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych w leczeniu tego nowotworu jest korzystne w aspekcie skuteczności przy spełnieniu odpowiednich kryteriów ochrony otaczających tkanek zdrowych [80,101,102].

Pierwsze doświadczenia z zastosowaniem BRT-HDR w monoterapii RGK zostały przedstawione w 2000 r. przez Yoshioka i wsp. z Japonii [72] a w 2001 przez Martinez z USA [73].

Brachyterapia HDR cechuje się dużą konformalnością, tzn. umożliwia podanie wysokiej dawki promieniowania w obszarze tarczowym (*clinical target volume*, CTV) z jednoczesnym zaoszczędzeniem narządów krytycznych. Uzyskanie dobrych wyników leczenia chorych na RGK jest uwarunkowane właściwą kwalifikacją chorych do leczenia. Pierwiastek promieniotwórczy najczęściej stosowany w brachyterapii HDR - Iryd 192 (37 MeV) cechuje się stosunkowo niską energią, a więc ograniczonym

zasięgiem, przez co możliwe jest zaoszczędzenie narządów krytycznych, do których należą: cewka moczowa, odbytnica, pęcherz moczowy, jak również opuszka prącia i pęczki naczyniowo-nerwowe (ACH). Udoskonaleniem techniki HDR było wprowadzenie techniki *afterloading*, czyli bezpiecznego wprowadzenia źródła. Z uwagi na dobry profil toksyczności i zadawalające wyniki monoterapia BRT-HDR stała się standardem postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego RGK rekomendowanym przez towarzystwa naukowe: ABS (*American Brachytherapy Society*) w 2012 r. [74], RTOG w 2013 r. [75], NCCN w 2014 r. [76] Oraz GEC-ESTRO [133].

1.6.1. Brachyterapia HDR – zalety, wady

Zalety:

- krótki czas napromieniania
- personel w trakcie radioterapii nie jest narażony na ekspozycję promieniowania z uwagi na zdalną aplikację źródła (*remote afterloading, stepping source*) [77,78].
- brak ryzyka zmian rozkładu dawki w czasie napromieniania, co może się zdarzyć w przypadku innych sposobów brachyterapii w przypadku obrzęku gruczołu krokowego [79].
- zniesienie ruchomości gruczołu krokowego jako drugorzędowy efekt implantacji igieł, pozwalający na precyzyjną realizację plan leczenia
- wysoka skuteczność wynikająca z możliwości podania dużych dawek frakcyjnych, co jest istotne w nowotworach z niskim współczynnikiem α/β jakim jest rak gruczołu krokowego. [80,81].

- Możliwość indywidualizowania czasu postoju źródła co pozwala na dopasowanie rozkładu dawki do objętości CTV [86,87].
- Wysoka konformalność metody (min. dzięki optymalizacji rozkładu dawki przez odwrotne planowanie – *inverse planing*) pozwala na zaoszczędzenie narządów krytycznych, dlatego też metoda brachyterapii HDR jest dobrze tolerowana przez pacjentów [82,86].
- sterowana obrazem implantacja igieł pozwala na precyzyjne umieszczenie ich w obrębie guza [86]
- niższe koszty procedury – źródło promieniowania może być wielokrotnie wykorzystywane u różnych pacjentów [86]

Wady:

- do zastosowania brachyterapii HDR ze źródłem Ir konieczny jest bunkier spełniający kryteria osłonowości radiologicznej
- w monoterapii konieczne jest frakcjonowanie dawki, a co za tym idzie kilkakrotne znieczulenie pacjenta

1.6.2. Brachyterapia HDR - wskazania

Według sekcji brachyterapii Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Radiotherapy and Oncology, GEC-ESTRO) głównym wskazaniem do BRT-HDR jest potwierdzony histologicznie, zlokalizowany lub miejscowo zaawansowany gruczolakorak prostaty u pacjenta kwalifikowanego do radykalnego leczenia, który kwalifikuje się do znieczulenia podpajęczynówkowego [86] Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ABS) przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii - ABS (2012r) w zakresie stosowania brachyterapii jako samodzielnej techniki leczenia chorych na raka gruczołu krokowego

Czynnik rokowniczy	BRT zalecana, rokowanie dobre	BRT opcjonalna, rokowanie dość dobre	BRT w trakcie badań klinicznych, rokowanie złe
PSA (ng/ml)	<10	10 – 20	>20
skala Gleasona	5 – 6	7	8 – 10
Stopień T	T1c – T2a	T2b – T2c	T3
IPSS*	0 – 8	9 – 19	>20
Objętość prostaty (cm³)	< 40	40 – 60	>60
Przepływ minimalny moczu - Qmin (ml/s)	>15	15 – 10	<10
Objętość rezydualna (cm³)	< 60	< 60	>200
TURP** +	-	-	+

*IPSS – *International Prostate Symptom Score*, **TURP - elektroresekcja przezcewkowa

Samodzielna brachyterapia HDR jest najczęściej stosowana u pacjentów z grupy niskiego ryzyka [66]. Wytyczne NCCN zalecają stosowanie BRT-HDR w monoterapii u pacjentów z grup: bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z korzystnym rokowaniem. W grupie pośredniego ryzyka o niekorzystnym rokowaniu BRT-HDR może być stosowana w połączeniu z teleradioterapią i 4-miesięczną ADT. Natomiast w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka NCCN zaleca łączenie BRT-HDR z teleradioterapią i hormonoterapią trwającą 1-3 lata. [76].

1.6.3. Brachyterapia HDR - przeciwwskazania

Przeciwwskazania do zastosowania BRT-HDR klasyfikują się w grupach przeciwwskazań względnych i bezwzględnych. Do przeciwwskazań względnych zalicza się:

- objawy dysurii, utrudnione oddawanie moczu,

- poprzedzająca elektroresekcja przezcewkowa (TURP - *transurethral resection of the prostate*) w czasie krótszym niż 6 m-cy przed planowanym zabiegiem brachyterapii i/lub znacznym uszkodzeniem gruczołu po zabiegu. Kwalifikacja chorych w tym przypadku wymaga dużej ostrożności z uwagi na zwiększone ryzyko zaburzeń oddawania moczu [83].
- kolagenozy
- spodziewane przeżycie krótsze niż 5 lat

Przeciwwskazania bezwzględne to:

- brak możliwości przeprowadzenia znieczulenia i/lub ułożenia w pozycji litotomicznej
- występowanie przetoki odbytniczej
- przerzuty odległe
- objętość gruczołu powyżej 60 cm³

1.6.4. Brachyterapia HDR - schematy frakcjonowania w monoterapii

Aktualnie istnieje wiele dopuszczalnych schematów frakcjonowania dawki w brachyterapii na RGK w Polsce i na świecie. Brak jednoznacznych wytycznych utrudnia porównywanie wyników leczenia. Różnorodność schematów leczenia wynika z braku jednoznacznego określenia współczynnika α/β dla raka gruczołu krokowego. Dlatego też schemat frakcjonacji stosowany w niniejszym badaniu 3x15 Gy [84], który był powszechnie stosowany w wielu ośrodkach w Polsce, umożliwia uzyskanie bardzo wysokiej biologicznej dawki ekwiwalentnej (*Biological Equivalent Dose, BED*) wynoszącej 495 Gy (przy α/β 1,5). Obecnie istnieje tendencja do zmniejszenia dawki frakcyjnej do 12 Gy szczególnie u chorych należącej do grupy niskiego ryzyka.

Według aktualnych zaleceń GEC-ESTRO [75] możliwe jest stosowanie następujących schematów frakcjonowania w monoterapii HDR: 34 Gy w 4 frakcjach, 36-38 Gy w 4 frakcjach, 31,5 Gy w 3 frakcjach, 26 Gy w 2 frakcjach.

1.7. Odczyny popromienne w brachyterapii

Najczęściej obserwowane odczyny popromienne dotyczą układu moczowego – cewki moczowej oraz odbytnicy.

Ostre objawy podrażnienia dróg moczowych, takie jak nagła potrzeba oddawania moczu i częstomocz, są powszechnie obserwowane i zwykle ustępują samoistnie z czasem. Zatrzymanie moczu występuje w mniej niż 5% przypadków [74]. Zwężenie dróg moczowych, najczęściej w odcinku błoniastym cewki moczowej, stwierdzone są nawet u 15% pacjentów. [74,103]. Nietrzymanie moczu po BRT HDR, w szczególności długotrwałe, jest rzadką dolegliwością i występuje w mniej niż 2% przypadków. [74,103].

Ostry odczyn popromienny ze strony odbytnicy, pod postacią przemijającego podrażnienia, objawiający się nagłym parciem na stolec lub zwiększoną częstotliwością oddawania luźnych stolców, jest bardziej prawdopodobny, gdy BRT HDR jest stosowana w połączeniu z radioterapią wiązkami zewnętrznymi. Krwawienie z odbytu, jako odczyn późny, może wystąpić, jednak zwykle nie ma znaczenia klinicznego. Poważne powikłania, takie jak przetoka odbytnicza, są niezwykle rzadkie i obserwowane w mniej niż 1% przypadków [74]

2. Cele pracy

Brachyterapia samodzielna jest uznaną metodą leczenia chorych na RGK. Istnieje kilka schematów frakcjonowania radioterapii, które różnią się między sobą ilością frakcji i wartością dawki. Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji

zastosowanego schematu terapeutycznego samodzielnej brachyterapii HDR 3x15 Gy u chorych na RGK we wczesnych stadiach zaawansowania choroby.

Szczegółowe cele pracy obejmują ocenę:

1. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej (BRFS – *biochemical recurrence-free survival*)
2. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS – *progression-free survival*)
3. Prawdopodobieństwa przeżycia odległego (OS – *overall survival*)
4. Toksyczności ze strony układu moczowego (częstość występowania i nasilenie ostrego i późnego odczynu popromiennego)
5. Toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (częstość występowania i nasilenie ostrego i późnego odczynu popromiennego)
6. Korelacji wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych z częstością występowania i nasileniem odczynów popromiennych (wczesnych i późnych).

3. Materiały i metody

3.1 Kwalifikacja do badania i kryteria wyłączenia.

Do badania włączono chorych na RGK w grupie niskiego/pośredniego ryzyka o korzystnym rokowaniu rutynowo leczonych w Pracowni Brachyterapii Białostockiego Centrum Onkologii (B.C.O.) według kryteriów przyjętych przez GEC/ESTRO, Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) i NCCN [76,94,105].

Kryteria kwalifikacji do samodzielnej brachyterapii HDR u tych pacjentów były następujące:

1. Potwierdzony histopatologicznie rak gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania klinicznego T1b-T2c.
2. Stopień złośliwości histopatologicznej w grupie 1 lub 2 (Gleason 6 lub 7=3+4).

3. Wyjściowy poziom PSA poniżej 20 ng/ml.
4. Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych oraz przerzutów odległych
5. Objętość gruczołu krokowego poniżej 60 cm³
6. Kwalifikacja anestezjologiczna do znieczulenia podpajęczynówkowego.
7. Pisemna, świadoma zgoda pacjenta na zabieg oraz znieczulenie podpajęczynówkowe.

Wśród czynników dyskwalifikujących pacjentów z zabiegu brachyterapii HDR wyróżniono te związane z techniką leczenia oraz sposobem znieczulenia. Do przeciwwskazań względnych zaliczano:

1. Rozległy zabieg TURP poprzedzający brachyterapię w czasie krótszym niż 3-6 miesięcy.
2. Cechy obstrukcji dróg moczowych w odcinku pod pęcherzowym z objawami utrudnionego oddawania moczu.
3. Brak świadomej zgody na zaproponowaną terapię.
4. Wady anatomiczne cewki moczowej powodujące trudności w założeniu cewnika do dróg moczowych.

Do czynników bezwzględnie dyskwalifikujących pacjenta z zabiegu zaliczano:

1. Choroby internistyczne uniemożliwiające przeprowadzenie znieczulenia podpajęczynówkowego.
2. Przerzuty odległe i/lub w obrębie regionalnego układu chłonnego udokumentowane w badaniach obrazowych.
3. Brak możliwości ułożenie pacjenta w pozycji litotomicznej.
4. Zjawisko interferencji łuku łonowego.
5. Obecność przetoki odbytniczej.

3.2. Charakterystyka pacjentów.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego.

wiek	N	78
	min; maks.	49; 83
	średnia (odch.st)	68,5 (6,9)
	Mediana (25%; 75%)	68 (63; 74)
iPSA	N	78
	min; maks.	3,8; 20
	Mediana (25%; 75%)	9,0 (6,4; 16,5)
Objętość średnia guza	N	78
	min; maks.	9,45; 58,8
	średnia (odch.st)	30,62 (11,3)
	Mediana (25%; 75%)	28,5 (22,6; 37,5)
Liczba biopsji	N	64
	min; maks.	1; 18
	Mediana (25%; 75%)	7 (4, 8)
Skala Gleason'a	N	78
	6=3+3 i mniej	71 (91%)
	7=3+4	7 (9%)
pT	N	78 (100%)
	pT1a	1 (1,3%)
	pT1c	10 (12,8%)
	pT2a	22 (28,2%)
	pT2b	24 (30,8%)
	pT2c	21 (26,9%)

Badana grupa składała się z 78 mężczyzn z potwierdzonym histopatologicznie rakiem gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania T1a-T2c, poddanych samodzielnej brachyterapii HDR w Pracowni Brachyterapii B.C.O., w okresie od marca 2009 do stycznia 2011. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 6. Średnia wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat (zakres 49-83 lat). Najwyższy odsetek stanowili pacjenci ze stopniem złośliwości histopatologicznej w skali Gleasona 6 i mniej. Rozpoznanie w skali GS 7=3+4 punktów prezentowało 7 pacjentów. Średnia wartość wstępnego PSA (iPSA) wynosiła 9 ng/ml (zakres 3,82-20). Objętość gruczołu

krokowego przed leczeniem u wszystkich pacjentów nie przekraczała 60 ml, średnio wynosiła 30,62 ml (zakres 9,45 – 58,8 ml). U 42 chorych przed brachyterapią włączono do leczenia hormonoterapię). U 42 chorych przed brachyterapią włączono do leczenia terapię hormonalną analogi gonadoliberyny (LH-RH) 3-6 miesięcy. U 45 chorych wykonano scyntyografię układu kostnego.

3.3. Procedura brachyterapii HDR

Do przeprowadzenia wysokospecjalistycznej procedury brachyterapii HDR [85,86,87] u badanych chorych zastosowano aparat microSelektron HDR (Nucletron BV) zintegrowany z systemem planowania leczenia (odpowiednio Nucletron SWIFT i Oncentra Prostatea). U wszystkich chorych przeprowadzono planowanie w czasie rzeczywistym (*real-time planning*) bez wstępnego planowania (tzw. *pre-planning*), a do leczenia użyto źródła Irydowego Ir-192 o nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci) i czasie połowicznego rozpadu 73,8 dni.

Aparat do procedury brachyterapii HDR składa się z microSelektronu, sondy doodbytniczej TRUS, która jest połączona ze stepperem (*stepper*) oraz systemu planowania. Całość umieszczona jest na ruchomym stojaku, który umożliwia swobodne manewrowanie głowicą TRUS w pozycjach: dogłównym – doogonowym, góra – dół oraz na boki, jak również w projekcji strzałkowej dzięki specjalnej łódce dopasowanej do głowicy. Całość układu dopełnia płytką stabilizującą (*template*). Na płytce znajduje się siatka współrzędnych. Otwory na płytce są oddalone od siebie co 5mm, dzięki czemu igły są wprowadzane w równych odstępach (tzw. układ paryski) z nadaniem właściwego kierunku. Płytką pełni również funkcję stabilizatora. Całość jest skalibrowana z systemem planowania leczenia i odpowiednik siatki układu współrzędnych znajduje się na ekranach monitorów lekarza i fizyka.

Stosowany system planowania leczenia posiada możliwość:

- uzyskiwania i archiwizację obrazów z USG co 1mm,
- wizualizację igieł na bieżąco, co umożliwia zmianę ich położenia w trakcie planowania leczenia,
- planowanie trójwymiarowe i ciągłą wizualizację gruczołu krokowego i narządów krytycznych,
- dokonanie optymalizacji planu leczenia „on line” z możliwością korekty rozkładu dawki i prezentację potrzebnych parametrów dawka-objętość i przedstawienie objętościowego rozkładu dawki w postaci histogramu (*dose-volume histogram, DVH*).

Pacjent zakwalifikowany do zabiegu brachyterapii HDR gruczołu krokowego według przyjętego protokołu realizacji procedury brachyterapii HDR gruczołu krokowego w B.C.O. przyjmowany jest do szpitala dzień przed planowanym zabiegiem. W tym dniu wykonywane są aktualne badania laboratoryjne: morfologia, biochemia, układ krzepnięcia i wykonywane są procedury związane z oczyszczeniem jelita grubego takie jak: wlew doodbytniczy ENEMA oraz Fortrans, jak również golenie krocza. Pacjent otrzymuje profilaktykę przeciwzakrzepową oraz antybiotykoterapię (ciprofloksacyna).

W dniu zabiegu pacjentowi podawana jest premedykacja anestezjologiczna (Dormicum 7,5mg), do pęcherza moczowego zakładany jest cewnik Foleya.

Po premedykacji pacjent jest przewożony do sali zabiegowej, na której znajduje się źródło promieniowania HDR. Pomieszczenie pełni funkcję bunkra z pełną osłonowością radiacyjną. Na sali umieszczone są kamery, z których obraz kontrolowany jest w sterowni. Dzięki systemowi wizualnemu pacjent jest stale

monitorowany podczas napromieniania. Kontrolowane są również parametry życiowe pacjenta.

Anestezjolog przeprowadza znieczulenie podpajęczynówkowe. [86,87].

Do przeprowadzenia zabiegu pacjent układany jest w pozycji litotomicznej, na plecach z nogami odwiedzionym w stawie biodrowym i zgiętymi pod kątem prostym w stawach biodrowych i kolanowych. Następnie przeprowadza się dezynfekcję krocza i obłożenie jałowymi serwetami ze specjalnie przygotowanego przez zespół Pracowni Brachyterapii B.C.O. zestawu do brachyterapii HDR gruczołu krokowego. Kolejnym etapem procedury jest wprowadzenie do odbytnicy umocowanej na stepperze sondy USG, za pomocą której dokonuje się wstępnej oceny prostaty, położenia cewki moczowej i odbytnicy. Po zamocowaniu płytki stabilizującej wykonujący zabieg lekarz radioterapeuta znajduje referencyjny skan (najszerzy przekrój poprzeczny prostaty) i rozpoczyna wkłuwanie igieł, zaczynając od założenia dwóch igieł do strefy obwodowej po prawej i lewej stronie w celu stabilizacji gruczołu krokowego. Technika pozwala na wkłucie zmiennej liczby igieł w zależności od wielkości gruczołu krokowego, zwykle 8-20 sztuk [86,91]. Poszczególne igły mają indywidualne współrzędne w systemie planowania leczenia. Po założeniu wszystkich igieł wykonywana jest akwizycja obrazów USG wraz z wkłutymi igłami do systemu planowania leczenia. Lekarz obrysowuje target (*clinical target volume*, CTV) oraz narządy krytyczne (*organ at risk*, OaR). Następnie, fizyk medyczny dokonuje oceny głębokości wkłucia w mm, identyfikacji oraz trójwymiarowej rekonstrukcji przebiegu igieł. Przygotowywany jest plan leczenia z zachowaniem zaleceń dotyczących:

- dawki referencyjnej
- sposobu specyfikacji dawki referencyjnej (dawka specyfikowana jest na torebkę gruczołu krokowego - CTV)

- dawek ograniczających w targecie i narządach krytycznych (*ang. dose-volume constraints, DVC*)

Po zaakceptowaniu przez lekarza radioterapeutę planu leczenia, igły za pomocą łączników są podłączane do aparatu terapeutycznego microSelectron HDR, a plan przesyłany do sterowni. Przed realizacją napromieniania technik z fizykiem dokonują kontroli czasu postoju źródeł w poszczególnych pozycjach. Po dokonaniu ostatecznej kontroli pacjent pozostaje w bunkrze sam, pod zdalną obserwacją anestezjologa, z monitorowaniem funkcji życiowych przez cały czas trwania leczenia.

Czas napromieniania jest zależny od aktywności źródła i trwa średnio od kilku do kilkunastu minut. Cała procedura przygotowania pacjenta wraz ze znieczuleniem, aplikacją, planowaniem i leczeniem trwa od godziny do dwóch godzin.

Po zakończonym napromienianiu igły zostają usunięte a na krocze zakładany jest opatrunek uciskowy z lodem. Pacjent po zabiegu zostaje przewieziony na salę chorych. Następnego dnia rano usuwany jest cewnik moczowy a pacjent zostaje wypisany do domu po oddaniu moczu.

3.4. Objętości tarczowe i organy ryzyka.

Objętości tkanek w brachyterapii są wyznaczane na podstawie obrazów USG i pomocniczo mpMRI i TK. Kluczowym etapem leczenia jest prawidłowe wyznaczenie obszarów tarczowych (gruczoł krokowy) i objętości narządów zdrowych bezpośrednio sąsiadujących z targetem. Objętości CTV wyznaczano zgodnie z zaleceniami raportu ICRU 58 (International Commission on Radiation Units and Measurements)[106]. Obszar PTV jest w praktyce najczęściej tożsamy z CTV. [106]. Wśród organów ryzyka konturowano cewkę moczową i przednią ścianę odbytnicy. Cewka moczowa

uwidoczniła była dzięki obecności cewnika moczowego i podanego przezeń środka kontrastującego.

3.5. Schemat frakcjonowania.

W prowadzonym badaniu zastosowano schemat frakcjonowania 3 x 15 Gy. Biologiczna dawka efektywna (BED) i dawka ekwiwalentna do dawki we frakcjonowaniu po 2 Gy w radioterapii z wiązek zewnętrznych (EQD₂) zostały obliczone na podstawie wzorów jak poniżej i przedstawione w Tabeli 7.

$$BED = nd[1 + \frac{d}{\alpha/\beta}] \quad [107]$$

n – liczba frakcji, d – dawka frakcyjna, α/β – współczynnik wynoszący dla gruczołu krokowego 1,5 [106]

$$EQD_2 = D(\frac{d+\alpha/\beta}{2+(\alpha/\beta)}) \quad [107]$$

D – dawka całkowita z leczenia BRT, d – dawka frakcyjna, α/β – współczynnik wynoszący dla gruczołu krokowego 1,5 [80]

Tabela 7. Biologiczna dawka efektywna i dawka ekwiwalentna do dawki we frakcjonowaniu po 2 Gy w radioterapii z wiązek zewnętrznych dla brachyterapii schematem 3x15 Gy

D całkowita.*	BED** ($\alpha/\beta=1,5$)	EQD₂ ***($\alpha/\beta=1,5$)
45 Gy	496 Gy	212,1 Gy

*D całkowita.-dawka całkowita, **BED – biologiczna dawka efektywna, ***EQD₂ - dawka ekwiwalentna do dawki we frakcjonowaniu po 2 Gy

3.6. Parametry planu leczenia.

W brachyterapii rozkład dawki w obszarze napromienianym jest niehomogenny, zawierając obszary szybkiego spadku dawki, regiony wysokiej dawki w bezpośrednim

otoczeniu źródeł i obszary *plateau* dawki pomiędzy prowadnicami [74]. Dawka przypisana powinna być najniższą dawką, której izodoza obejmuje PTV (*planning target volume*) [80]. W praktyce dąży się do uzyskania pokrycia 100% objętości PTV izodozą o wartości 95% dawki zaplanowanej ($PTV\ V_{100} > 95\%$). [74,80]. Celem optymalizacji planu leczenia jest uzyskanie równowagi pomiędzy ograniczeniami dla zależności dawka-objętość w przypadku targetu i narządów krytycznych. Parametr D90 (dawka jaką otrzyma 90% objętości targetu) powinien przekraczać 100% zaplanowanej dawki ($D_{90} > 100\%$). [76,80] Poza tymi parametrami (V_{100} , D_{90}) podczas trzech etapów BRT raportowano również objętości V_{120} , V_{150} , V_{200} oraz dawki: średnią ($D_{\text{śr}}$), maksymalną (D_{max}), minimalną (D_{min}) i odchylenie standardowe (SD) wartości dawek przypisanych dla PTV. Dla organów ryzyka, również na wszystkich etapach BRT, raportowano odpowiednio dla cewki moczowej (u) i przedniej ściany odbytnicy (r) dawki: minimalną (D_{min}), maksymalną (D_{max}), średnią ($D_{\text{śr}}$), dawkę w 10% objętości narządu (D_{10}), SD oraz objętość V_{100} . Warunki akceptacji planu przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Warunki akceptacji planu BRT HDR dla poszczególnych narządów

Gruczoł krokowy	Cewka moczowa	Odbytnica
D90 > 95%	D10 < 110%	D10 < 65%
V200 < 20%	Dmax < 120%	Dmax < 85%
Dmax możliwie jak najniższe		

3.7. Obserwacja po zabiegu

Każdy pacjent między poszczególnymi etapami brachyterapii zgłaszał się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych. Po zakończonym leczeniu (III etapie BRT) chory zgłaszał się na wizytę kontrolną po tygodniu, następnie po 3, 6, 9 i 15 miesiącach, o ile stan chorego nie wymagał wcześniejszej konsultacji lekarza

radioterapeuty. Na wizytach kontrolnych badano nasilenie odczynów popromiennych wczesnych i późnych ze strony układu moczowego i odbytnicy oraz poziom PSA.

3.8. Analiza statystyczna

Przeprowadzono statystyczny opis grupy. Oszacowano skuteczność i toksyczność leczenia oraz zbadano wpływ wybranych parametrów na toksyczność leczenia.

Do opisu materiału zastosowano standardowe narzędzia statystyczne: tabele częstości dla parametrów klinicznych, wartości ekstremalne, wartość średnią i odchylenie standardowe dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym; wartości ekstremalne i kwantyle dla zmiennych ciągłych o rozkładzie różnym od normalnego. Do porównania odsetek zastosowano test niezależności Chi-2 lub dokładny test niezależności Fishera.

Skuteczność leczenia mierzono następującymi wskaźnikami: prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego (BRFS, *biochemical recurrence-free survival*). Krzywe przeżycia obliczono metodą Kaplana-Meiera [108]. Czas przeżycia całkowitego mierzono od daty rozpoczęcia leczenia do zgonu lub ostatniej informacji o tym, że pacjent żyje. Czas przeżycia bez progresji choroby mierzono od daty rozpoczęcia leczenia do pierwszego niepowodzenia (nawrotu miejscowego, przerzutu odległego lub zgonu z innych przyczyn) lub do ostatniej obserwacji klinicznej. Czas przeżycia bez progresji biochemicznej mierzono od daty rozpoczęcia leczenia do pierwszego niepowodzenia (wznowy biochemicznej, zgonu z innych przyczyn) lub do ostatniej obserwacji klinicznej. W celu zbadania wpływu wybranych parametrów: wieku, PSA wyjściowego, stopnia klinicznego zaawansowania guza pierwotnego (cecha T wg.

klasyfikacji TNM), liczby biopsatów, stopnia Gleason'a i objętości średniej guza na OS, PFS, BRFs zdefiniowano odpowiednie zmienne binarne przyjmujące wartość 0 dla wartości poniżej mediany i 1 dla wartości równych lub większych od mediany. Wpływ tych zmiennych na ryzyko zgonu, niepowodzenia i wznowy biochemicznej analizowano przy pomocy modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a [139]. W procesie modelowania posłużono się krokową eliminacją zmiennych przyjmując standardowe progi: wyłączenia ($>0,1$) i włączenia ($<0,05$). Jako kryterium toksyczności przyjęto częstość występowania odczynu wczesnego i późnego (stopień >0) i jego nasilenie. Analizowano wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia odczynu wczesnego i późnego następujących parametrów rozkładu dawki, odpowiednio w cewce i w odbytnicy: Dmin, Dmax, Dsr, D10, V100. Przeprowadzono analizę jednoczynnikową, w której zastosowano test T-studenta, a następnie wieloczynnikową przy użyciu modelu regresji logitowej. W procesie modelowania posłużono się krokową eliminacją zmiennych przyjmując standardowe progi: wyłączenia ($>0,1$) i włączenia ($<0,05$). Jako statystycznie istotne przyjęto wartości krytyczne testów mniejsze od 0,05.

4. Wyniki

Analizie retrospektywnej poddano dane kliniczne 78 kolejnych pacjentów leczonych samodzielną brachyterapią HDR w Zakładzie Radioterapii Białostockiego Centrum Onkologii w latach 2009 – 2011 z powodu wczesnych postaci raka gruczołu krokowego. Badana grupa obejmowała mężczyzn wieku od 49 do 83 lat, średnia 68,5, odchylenie standardowe 6,9. W badanej grupie pacjentów we wszystkich trzech etapach brachyterapii HDR wykorzystywano średnio po 15 igieł (zakres I etap: 10-23 igieł, II etap: 10-21 igieł, III etap: 11-20 igieł).

Tabela 9. Warunki akceptacji planu BRT HDR dla poszczególnych narządów – wyniki własne

	N	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum	25%	50% (mediana)	75%
Dmin	78	71,78	4,76	22,70	57,89	79,75	68,50	72,43	75,24
Dmax	78	867,17	123,7	15301	650,3	1466	783,8	863,0	933,12
Dśr	78	155,90	5,20	27,06	139,3	167,9	152,8	155,9	159,6
SD	78	67,06	7,65	58,48	48,15	90,11	61,86	66,17	71,40
D90	78	104,19	3,09	9,55	93,90	110,6	103,1	104,4	106,0
Vsr	78	31,27	11,33	128,37	12,72	73,13	22,64	28,53	37,47
V100	78	92,94	2,94	8,63	74,76	96,57	92,13	93,56	94,46
V120	78	70,47	3,92	15,34	61,28	78,18	68,28	70,79	73,11
V150	78	38,48	3,87	14,98	30,41	48,16	35,71	38,12	41,42
V200	78	15,27	2,16	4,66	11,40	21,28	13,70	15,31	16,44

4.1 Parametry rozkładu dawki w guzie (targecie, CTV)

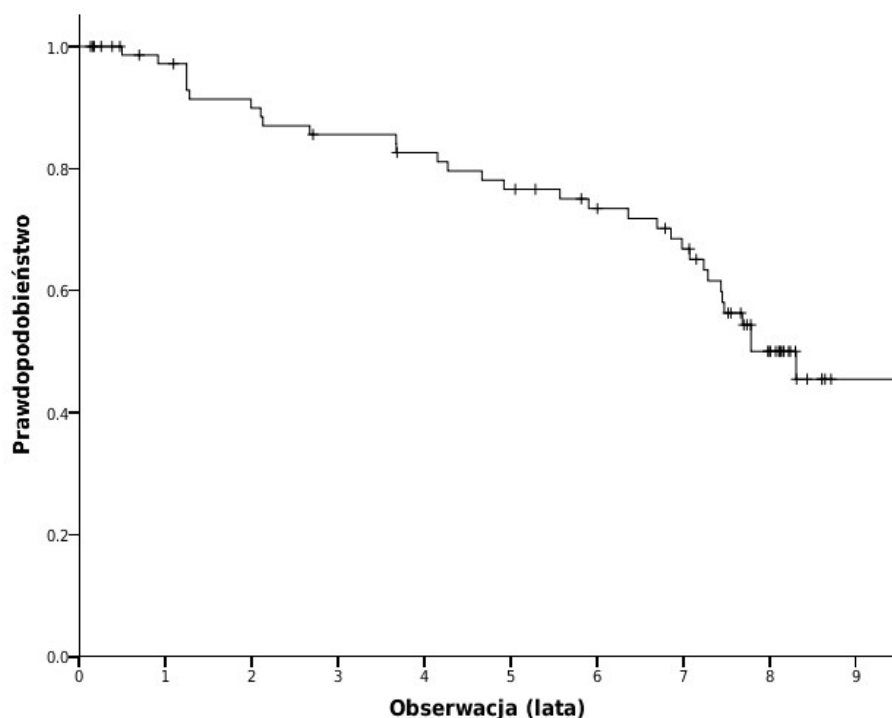
Warunki akceptacji planu BRT HDR dla poszczególnych narządów przedstawiono w tabeli 9.

4.2. Przeżycia po leczeniu

Średnia czasu obserwacji liczonego od momentu rozpoczęcia brachyterapii HDR wraz z 95% przedziałem ufności wyniosła dla analizowanej grupy chorych do daty ostatniej wizyty kontrolnej w BCO wyniosła 57 miesięcy.

4.2.1. Przeżycia wolne od nawrotu biochemicznego

Rycina 1 przedstawia krzywe przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej



rozpoznawanej zgodnie z kryteriami Phoenix (BPFS – Phoenix).

Rycina 1. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego

Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy biochemicznej według definicji Phoenix z 95% przedziałami ufności dla 3; 5 i 8 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 0,86 (0,76; 0,95); 0,77 (0,67; 0,87) oraz 0,50 (0,37; 0,63) (Tabela 10).

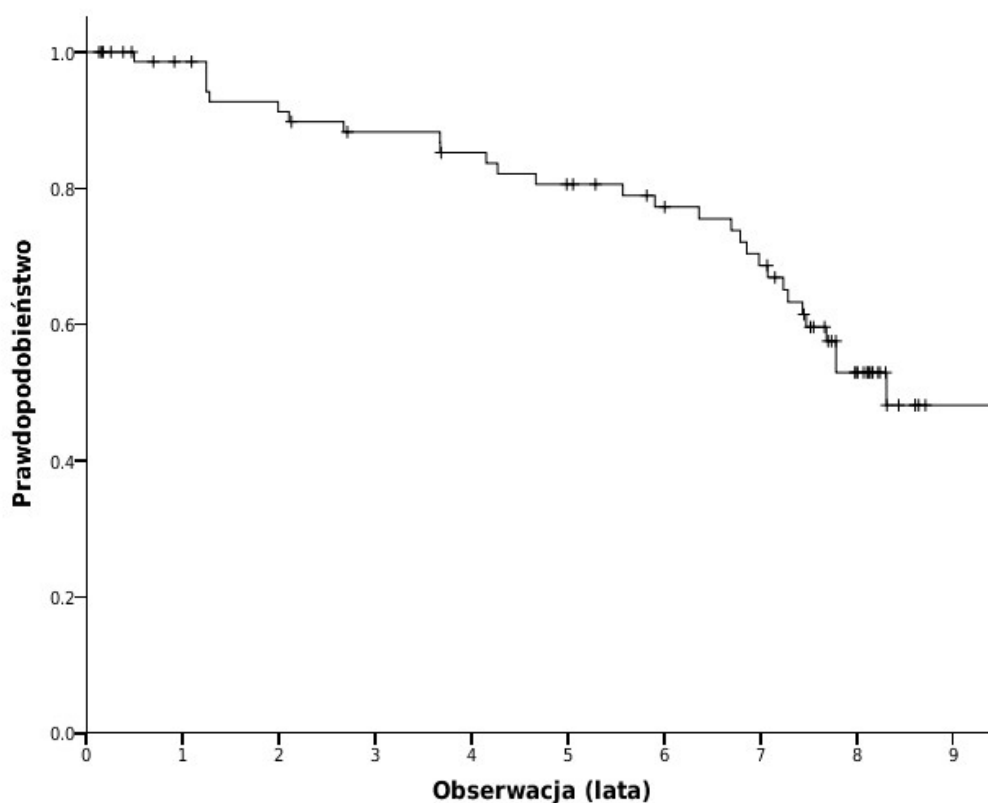
Tabela 10. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, bez progresji choroby i bez nawrotu biochemicznego, z 95% przedziałem ufności dla 5 i 8 lat

	3 lata	5 lat	8 lat
Przeżycie całkowite	0,97 (0,93; 1,00)	0,89 (0,81; 0,97)	0,74 (0,62; 0,86)
Przeżycie bez progresji choroby	0,88 (0,80; 0,96)	0,81 (0,71; 0,91)	0,53 (0,40; 0,66)
Przeżycie bez wznowy biochemicznej	0,86 (0,76; 0,95)	0,77 (0,67; 0,87)	0,50 (0,37; 0,63)
PSA wyjściowe < 8	0,94 (0,86; 1,00)	0,85 (0,73; 0,97)	0,62 (0,45; 0,79)
PSA wyjściowe ≥ 8	0,77 (0,63; 0,91)	0,68 (0,52; 0,84)	0,38 (0,19; 0,96)

Poddano szczegółowej analizie plany leczenia pod kątem objętości pokrytej izodozą $V100 \leq 90\%$. Zidentyfikowano 7 pacjentów u których średnia wartość $V100$ z trzech etapów wyniosła poniżej 90%. W jednym przypadku stwierdzono wznowę biochemiczną oraz miejscową potwierdzoną badaniem HP. U pozostałych pacjentów nie stwierdzono progresji choroby.

4.2.2. Przeżycia wolne od progresji.

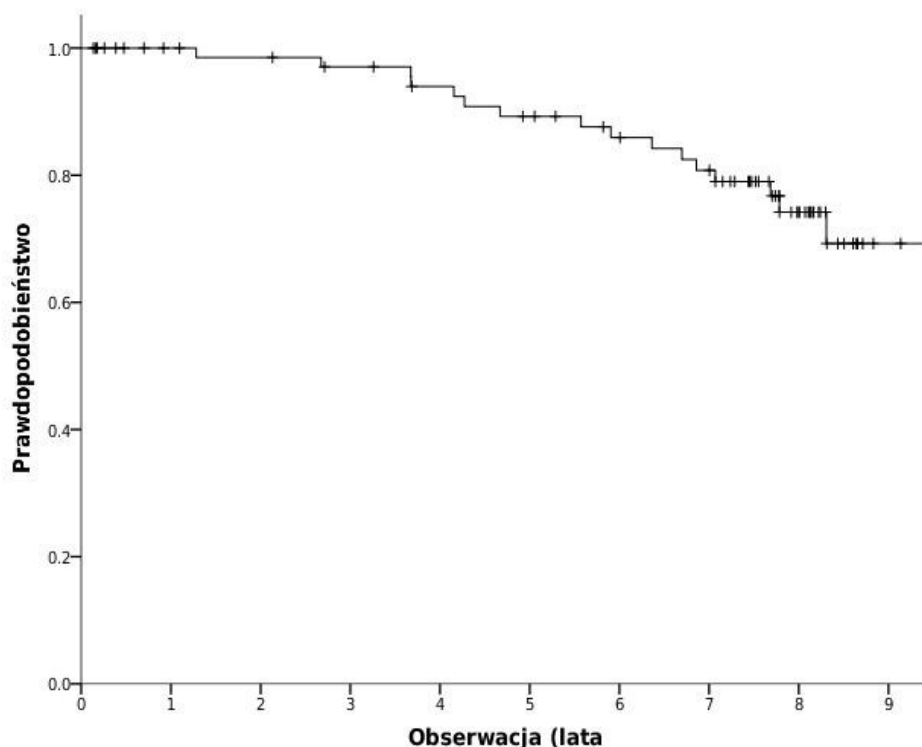
Wznowę miejscową w trakcie obserwacji stwierdzono u 4 pacjentów.



Rycina 2. Krzywa przeżycia wolnego do progresji

4.2.3. Przeżycia całkowite

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) z 95% przedziałami ufności dla 3, 5 i 8 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 0,97 (0,93; 1,00); 0,89 (0,81; 0,97) oraz 0,74 (0,62; 0,86) (Tabela 10). Krzywą przeżycia całkowitego obrazującą całą grupę przedstawiono na Rycinie 3.



Rycina 3. Krzywa przeżycia (OS) całkowitego całej grupy

W trakcie obserwacji po zakończonym leczeniu zanotowano 17 zgonów, w tym 3 chorych zmarło z powodu progresji raka stercza, 14 z przyczyn nieonkologicznych.

4.2.4. Przyczyny kliniczne niepowodzeń leczenia

Wystąpienie przerzutów odległych stwierdzono u 5 chorych (6,4%). Najczęstsza lokalizacją przerzutów był kości (4 chorych), u jednego chorego stwierdzono rozsiew w węzłach chłonnych jamy brzusznej. U jednego chorego potwierdzono wznowę miejscową. Wszyscy chorzy, którzy zmarli z przyczyn nieonkologicznych nie mieli stwierdzonej klinicznej wznowy choroby nowotworowej.

4.3. Toksyczność leczenia

Oceniono toksyczność wczesną u wszystkich pacjentów poddanych analizie statystycznej.

4.3.1. Odczyn popromienny ze strony układu moczowego

Ostry odczyn popromienny ze strony pęcherza moczowego w skali RTOG zaobserwowano u 45 (57,5%) pacjentów, spośród tej grupy u 29 (37,2%) chorych obserwowano odczyn w stopniu 1 natomiast u 16 (20,5%) chorych zanotowano odczyn w stopniu 2 (tabela 11). Nie obserwowano w badanej grupie chorych wczesnego odczynu popromiennego ze strony układu moczowego w stopniach 3 i 4.

Tabela 11. Ocena częstości wczesnych i późnych powikłań ze strony układu moczowego

Odczyn wczesny, układ moczowy	0	33 (42,3%)
	1	29 (37,2%)
	2	16 (20,5%)
Odczyn późny, układ moczowy	0	61 (78,2%)
	1	16 (20,5%)
	2	1 (1,3%)

Późną toksyczność ze strony pęcherza moczowego oceniano również w skali RTOG. U 16 (20,5%) pacjentów zaobserwowano późny odczyn popromienny odczyn popromienny w stopniu 1 natomiast u 1 (1,3%) pacjenta zareportowano odczyn ze strony układu moczowego w stopniu 2.

Wyniki analizy częstości powikłań w skali RTOG przedstawia Tabela 10.

4.3.2. Odczyn popromienny ze strony odbyticy

Oceniono wczesny odczyn popromienny ze strony odbyticy u 78 pacjentów w tym u 60 (76,9%) nie odnotowano odczynu popromiennego ze strony odbyticy

natomiast u 18 (23,1%) chorych obserwowano odczyn w stopniu 1. Nie odnotowano odczynu popromiennego w stopniu 2 i 3.

Pełne dane dotyczące późnego odczynu ze strony odbytnicy obserwowano w pełnej grupie badanych chorych. Późny odczyn popromienny w stopniu pierwszym oceniono u 18 (23,1%) pacjentów. Za pomocą skali RTOG/EORTC zaobserwowano późny odczyn ze strony odbytnicy u 4 (5,1%) pacjentów.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Ocena częstości wczesnych i późnych powikłań ze strony odbytnicy

Odczyn wczesny, odbytnica	0	60 (76,9%)
	1	18 (23,1%)
Odczyn późny, odbytnica	0	74 (94,9%)
	1	4 (5,1%)

4.3.3. Zależność nasilenia odczynu a dawki w narządach krytycznych.

Opis statystyczny analizowanych parametrów rozkładu dawki w obu narządach krytycznych zestawiono w Tabeli 13.

Dla układu moczowego stwierdzono statystycznie istotną zależność występowania odczynu wczesnego od Dmin ($p < 0,001$), Dśr ($p < 0,001$) i D10 ($p = 0,008$).

Wartości wymienionych parametrów u pacjentów, u których wystąpił odczyn wczesny, były większe średnio o odpowiednio 6,28, 3,96, 1,55.

Odpowiednie 95% przedziały ufności wyniosły: (3,16; 9,39), (2,37; 5,56), (0,41; 2,68).

Tabela 13. Parametry rozkładu dawki w narządach krytycznych

DAWKA	N	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum	25%	50% (mediana)	75%
Cewka									
D_{min}	7 8	62,14	,84	7,46	41,40	77,18	56,67	63,19	67,19
D_{max}	7 8	120,3 9	,43	3,82	111,4 0	129,8 4	117,56	120,4 2	123,1 1
D_{śr}	7 8	98,76	,45	4,00	72,48	103,9 3	97,54	99,43	100,7 5
SD	7 8	12,78	,27	2,35	8,41	18,04	11,06	12,77	14,22
D10	7 8	112,6 2	,29	2,58	106,8 7	119,59	110,72	112,7 5	114,4 1
V100	7 8	62,83	1,4 9	13,1 3	42,96	96,40	54,95	60,78	65,80
Odbytница									
D_{min}	7 8	28,17	,43	3,79	17,35	39,04	25,96	27,56	30,46
D_{max}	7 8	76,42	,83	7,32	43,69	93,32	71,88	78,17	80,96
D_{śr}	7 8	47,14	,62	5,49	32,81	59,35	44,30	47,10	51,15
SD	7 8	8,51	,12	1,05	4,31	10,62	7,95	8,61	9,14
D10	7 8	58,61	,75	6,65	35,08	70,54	55,79	59,53	63,25
V100	7 8	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0

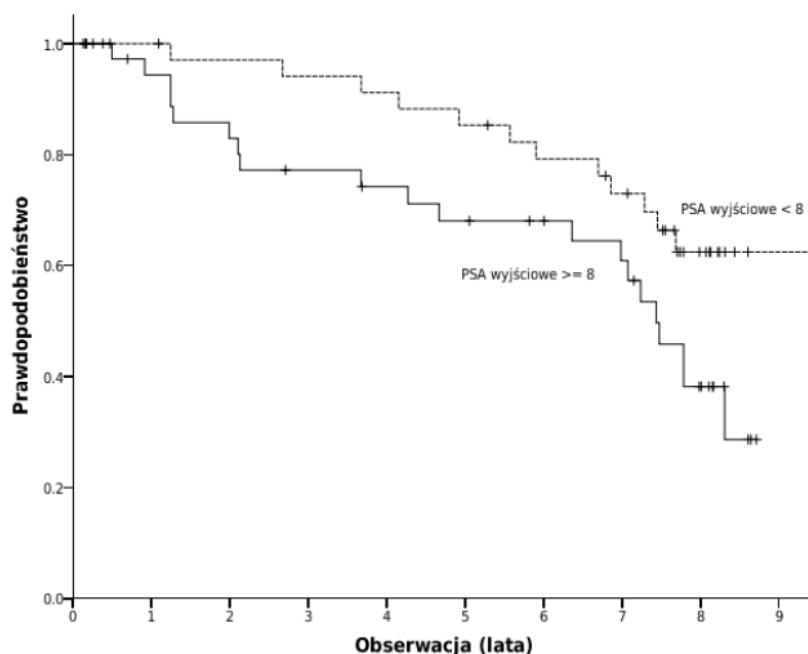
W analizie wieloczynnikowej jako jedyny niezależny parametr pozostała D_{śr} (p=0,001). Iloraz szans dla tego parametru z 95% przedziałem ufności wyniósł 2,21 (1,45; 4,36). W przypadku odczynu późnego w cewce moczowej, w analizie jednoczynnikowej, stwierdzono wpływ parametrów D_{min} (p=0,017) i D_{śr} (p=0,004).

Ich wartości w grupie, w której wystąpił późny odczyn były większe o odpowiednio: 4,82 i 3,11 a odpowiednie przedziały ufności wyniosły: (0,87; 8,77) i (1,02; 5,19). Podobnie w analizie wieloczynnikowej wpływ ten został potwierdzony wyłącznie dla Dśr ($p=0,001$). Iloraz szans z 95% przedziałem ufności wyniósł 1,96 (1,34; 2,87).

W analizowanej grupie chorych stwierdzono, iż objętość CTV otrzymująca 200% dawki (V200) u 41 pacjentów przekraczała 20%, jednakże nie stwierdzono u tych chorych większego nasilenia odczynu ze strony cewki moczowej.

W przypadku odczynu wczesnego i późnego odbytnicy nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności od badanych parametrów rozkładu dawki. Zależność nasilenia odczynu a dawki w narządach krytycznych.

4.4. Czynniki kliniczne a wyniki leczenia



Rycina 4. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego z podziałem na poziom wyjściowego PSA

Dla żadnego z analizowanych parametrów (wieku, PSA wyjściowego, stopnia pT, liczby biopsji, stopnia Gleason'a i objętości średniej guza) nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko zgonu lub nawrotu. Wpływ wyjściowego poziomu PSA na ryzyko nawrotu był bliski statystycznej istotności ($p=0,056$).

Dla pozostałych zmiennych wartość krytyczna testów była większa od 0,1. W analizie wieloczynnikowej ryzyka wznowy biochemicznej statystycznie istotny wpływ stwierdzono wyłącznie dla wyjściowego poziomu PSA ($p=0,041$). Oszacowane ryzyko wznowy biochemicznej dla wyjściowego PSA > 8 w stosunku do PSA < 8 wyniosło wraz z 95%-przedziałem ufności 2,12 (1,032; 4,33). Dla pozostałych czynników nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko wznowy biochemicznej ($p>0,1$).

5. Dyskusja

Samodzielna brachyterapia HDR u chorych na wczesnego RGK jest rekomendowana przez towarzystwa brachyterapii stosunkowo od niedawna, gdyż od 2014r [135]. W latach wcześniejszych zastosowanie tej techniki w leczeniu chorych na RGK ograniczało się do podania tzw. „*boostu*” po radioterapii wiązkami zewnętrznymi. Specyfika metody wymaga zastosowania specjalistycznej aparatury z odpowiednim zabezpieczeniem procedur ochrony radiologicznej i wykształconego zespołu, co powoduje, iż nie wszystkie ośrodki onkologiczne mogą ją wdrożyć w swoich szpitalach. Różnorodność stosowanych dawek frakcyjnych i całkowitych skutkuje tym, iż nie istnieje jeden zalecany schemat napromieniania, co utrudnia porównywanie wyników leczenia. Dlatego też każde doniesienia o wynikach terapii tą metodą przy zastosowaniu danej frakcjonacji są niezmiernie cenne w aspekcie naukowym i praktyki klinicznej.

Wyniki leczenia uzyskane w badanej grupie chorych na tle danych z piśmiennictwa

Dane z piśmiennictwa dotyczące badanego schematu brachyterapii HDR 3x15Gy są ograniczone w większości do prac retrospektywnych obejmujących niewielkie grupy chorych. W niniejszej pracy retrospektywnie przeanalizowano dane kliniczne 78 pacjentów z wczesną postacią RGK leczonych samodzielną brachyterapią HDR w Zakładzie Radioterapii BCO. Wykazano, iż schemat leczenia polegający na podaniu 3 frakcji o wartości 15Gy każda pozwala osiągnąć dobre wyniki leczenia przy akceptowalnej toksyczności. Mianowicie w badanej grupie chorych prawdopodobieństwo przeżycia trzech lat wyniosło 97% (93-100%), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 88% (80-96), natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego wyniosło 86% (76-96%). Najczęstszą przyczyną niepowodzenia była wznowa biochemiczna w dalszej kolejności przerzuty odległe. Spośród 78 pacjentów 17 zmarło, w tym 13 z przyczyn nieonkologicznych natomiast u czterech stwierdzono rozsiew choroby do kości i węzłów chłonnych.

Toksyczność brachyterapii HDR ze strony układu moczowego i przewodu pokarmowego u leczonych chorych oceniano posługując się skalami RTOG/EORTC. Nie obserwowano odczynu popromiennego w stopniu G3 i G4 zarówno ze strony układu moczowego jak i układu pokarmowego. OOP w stopniu G1 i G2 ze strony układu moczowego wystąpił odpowiednio u 29 i 16 chorych, natomiast ze strony odbytnicy obserwowano wczesne powikłania tylko w stopniu G1 (18 chorych). POP ze strony układu moczowego w stopniu G2 obserwowano tylko u 1 chorego, w stopniu G1 u 16 chorych, natomiast ze strony odbytnicy wystąpiły późne powikłania tylko w stopniu G1 (4 chorych).

Nie stwierdzono zależności między dawkami kumulowanymi w danym narządzie krytycznym, a nasileniem odczynu popromiennego, co pozwala uznać, że zakres dawek tolerancji dla narządów krytycznych był prawidłowy i akceptowalny.

Tabela 14. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 4 frakcje i powyżej

Autor	Liczba frakcji/ dawka na frakcje [Gy]	Dawka całkowita [Gy]	BED [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	EQD [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	Przeżycia całkowite	Kontrola biochemiczna w zależności od grupy ryzyka
Yoshioka 2014 [109]	8/6 9/6 7/6,5	48 54 45,5	240 270 243	103 104 104	Brak danych	Brak danych 79-93 % (5-letnie) 90-96% (3-letnie)
Demanis 2011 [110]	6/7	42	238	102	95% (8-letnie)	97% (8-letnie)
Martinez 2001 [73]	4/9,5	38	279	119	Brak danych	88% (5-letnie)
Rogers 2012 [111]	6/6,5	39	208	89	Brak danych	94% (5-letnie)
Zamboglou 2013 [112]	4/9,5	38	279	119	98% (5-letnie)	93-95% (5-letnie) 90% (8-letnie)
Hoskin 2012 [113]	4/8,5 4/9	34 36	227 252	97 108	Brak danych	91-99% (3-letnie) 91-99% (3-letnie)
Ghadjar 2009 [114]	4/9,5	38	279	119	100% (3-letnie)	100% (3-letnie)
Aluwini 2015 [115]	4/9,5	38	279	119	93,6% (5-letnie)	97,6% (5-letnie)
Tselis 2013 [140]	4/9,5	38	279	119	Brak danych	98% (3-letnie) 94% (5-letnie)
Patel 2017 [141]	6/7,5	45	254	115,7	93% (5-letnie) 88% (8-letnie)	97% (5-letnie) 90% (8-letnie)

Mimo ugruntowanego miejsca brachyterapii HDR w leczeniu chorych na RGK, danych z piśmiennictwa o najwyższej wiarygodności, czyli badań randomizowanych dotyczących jej efektywności i toksyczności w monoterapii wciąż jest niewiele – większość danych pochodzi z retrospektywnych analiz 1-ośrodkowych ze schematami o różnej liczbie frakcji i ich wartości [105,109,111-113,116,117].

Jedyną pracą, w której stosowano schemat frakcjonacji 3x15Gy w monoterapii jest opracowanie Kukielki i wsp. [84], w którym oceniono 77 chorych na RGK z grupy niskiego i pośredniego ryzyka progresji (omówiono dokładnie w dalszej części dyskusji).

Pierwsze wyniki brachyterapii HDR w monoterapii RGK, do których można się odnieść dotyczą schematów wielofrakcyjnych, w których stosowano od 4 do nawet 9 frakcji [109, 110, 127] (Tabela 14). Yoshioka i wsp. [109], którzy jako jedni z pierwszych stosowali takie leczenie stwierdzili mniej działań niepożądanych stopnia 2. ze strony przewodu pokarmowego oraz brak toksyczności $\geq$ G3 po zmniejszeniu liczby frakcji z 9 do 7 i dawki całkowitej z 54 do 45,5Gy, przy dobrej 3-letniej kontroli biochemicznej – około 90- 96% w zależności od grupy ryzyka.

W grupie chorych leczonych wyższą dawką wczesna i późna toksyczność G3 wystąpiła odpowiednio u 5 i 3% chorych. Stosowanie takiej terapii pozwoliło uzyskać u chorych na RGK 3-letnie przeżycia wolne od wznowy biochemicznej w zakresie 90-96%, 3-letnie przeżycia wolne od przerzutów – 98%, a całkowite nawet 100%, w zależności od grupy rokowniczej [109].

Wyniki tych badań przyczyniły się do zmniejszania liczby podawanych frakcji, najpierw do 4 frakcji (tabela 15) [73, 109-115], a następnie do ultrahipofrakcjonowania, czyli stosowania schematów 3-frakcyjnych w dawce frakcyjnej 10-15Gy [75, 84,118,

121], 2-frakcyjnych w dawce frakcyjnej 13-13,5Gy na frakcję [116,117,119,120], a nawet 1-frakcyjnych 19-20,5Gy/frakcję [135,136,138].

Skuteczność schematów brachyterapii HDR 3. i 2. – frakcyjnych u chorych na RGK przedstawia tabela 16.

Tabela 15. Toksyczność brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 4 frakcje i więcej.

Autor	Liczba frakcji/ dawka na frakcję [Gy]	No pts	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego $\leq G2/\geq G3$ wczesna	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego $\leq G2/\geq G3$ późna	Toksyczność ze strony układu moczowego $\leq G2/\geq G3$ wczesna	Toksyczność ze strony układu moczowego $\leq G2/\geq G3$ późna
Yoshioka 2014 [109]	8/6 9/6 7/6,5	7 112 63	0/0 2/0 0/0	2/0 5/2 1/0	10/0 19/6 6/0	7/0 7/1 4/0
Demanes 2011 [110]	6/7	298	3/0	0/0	39/13	30/2
Martinez 2001 [73]	4/9,5	248	2/0	N/A	3/0	N/A
Rogers 2012 [111]	6/6,5	284	12/0	0/0	22/0	0/0
Zamboglou 2013 [112]	4/9,5	141	26/1	6/6	88/13	89/7
Hoskin 2012 [113]	4/8,5 4/9	30 25	14/0 8/0	13/0 4/0	30/8 22/0	33/3 40/16
Ghadjar 2009 [114]	4/9,5	36	2/0	2/0	35/3	32/1
Aluwini 2015 [115]	4/9,5	166	36/8	14/0	32/21	33/5

Doświadczenia innych ośrodków stosujących 2-3 frakcje brachyterapii HDR w chorych na RGK pozwoliły wykazać, iż przeżycia całkowite przy takim leczeniu zawierają się w granicach 92-98%, 3- i 5- letnie przeżycia wolne od wznowy biochemicznej wynoszą odpowiednio 88-99% oraz 93-98% [84, 112,113, 116-119, 120-121].

Tabela 16. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 2-3 frakcje

Autor	Liczba frakcji/dawka na frakcje [Gy]	Dawka całkowita [Gy]	BED [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	EQD [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	Przeżycia całkowite	Kontrola biochemiczna w zależności od grupy ryzyka
Ghilezan 2012 [116]	2/12 2/13,5	24 27	216 270	93 116	Brak danych	Brak danych
Zamboglou 2013 [112]	3/11,5	34,5	299	128	98% (5-letnie)	93-95% (5-letnie)
Hoskin 2012 [113]	3/10,5	31,5	252	108	Brak danych	91-99% (3-letnie)
Hoskin 2014 [117]	2/13	26	251	108	Brak danych	Brak danych
Barkati 2012 [118]	3/10 3/10,5 3/11 3/11,5	30 31,5 33 34,5	230 252 275 299	99 108 118 128	Brak danych	88% (3-letnie)
Kukielka 2015 [84]	3/15	45	495	212	98,7% (5-letnie)	96,7% (5-letnie)
Morton 2020 [119]	2/13,5	27	270	116	Brak danych	95% (5-letnie)
Nagore 2018 [120]	2/13,5	27	270	116	96% (5-letnie)	98% (5-letnie)
Strouthos 2018 [121]	3/11,5	34,5	299	128	92,1- 96,1% (5-letnie)	95% (5-letnie)

Wyniki te były porównywalne z tymi, które uzyskano w Zakładzie Radioterapii BCO w zakresie obserwacji 3 i 5- letniej (prawdopodobieństwo przeżycia 3 i 5 lat wyniosło odpowiednio 97 i 89%, 3- i 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego wyniosło odpowiednio 86 i 77%. W innych pracach badacze raportują 5-letnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej 78% [118], 93% [112], 79-95% [131].

Dane dotyczące charakterystyki klinicznej chorych poddanych badaniu w niniejszym opracowaniu są niepełne. Kwalifikacja chorych do brachyterapii w Pracowni Brachyterapii BCO odbywała się w oparciu o badanie kliniczne wykonane przez urologa, w tym badanie *per rectum*, z oceną stopnia zaawansowania T oraz dostępne w tym okresie badania obrazowe, takie jak: USG oraz scyntyografię kości. Właściwa kwalifikacja chorych pozostaje bez wątpienia najistotniejszym elementem wpływającym na wyniki leczenia. Podstawą kwalifikacji powinno być precyzyjne określenie stopnia zaawansowania oraz wiarygodne wykluczenie rozsiewu choroby w badaniach obrazowych. Ograniczenie dostępu do badań obrazowych, takich jak TK lub MR w danym okresie, mogło wpłynąć na niedoszacowanie stopnia klinicznego zaawansowania TNM i co za tym idzie pogorszyć wyniki leczenia. W badanej grupie pacjentów dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia bez wznowy biochemicznej w obserwacji 8-letniej wynoszą odpowiednio 74 i 50%. W Piśmiennictwie dane dotyczące przeżycia 8-letniego są ograniczone. Najwięcej informacji dostarcza publikacja Zamboglou i wsp. [112] w której oceniano 718 chorych leczonych według trzech protokołów leczniczych A, B i C. W grupie A (141 chorych) chorych zastosowano dawkę frakcyjną 9,5Gy w 4 frakcjach, w grupie B (351 chorych) podano również 4x9,5Gy z odstępem dwutygodniowym natomiast w grupie C (226 chorych) zastosowano 11,5Gy w trzech frakcjach z odstępami 3-tygodniowymi.

Przeżycie wolne od wznowy biochemicznej w obserwacji 8-letniej wyniosło 90% (protokół B).

Warto zauważyć, że u wszystkich pacjentów przed planowaniem leczenia wykonano MR w celu określenia stopnia miejscowego zaawansowania. Spośród doniesień dotyczących stosowania brachyterapii HDR w leczeniu RGK w których raportowane są analizy 8-letnich obserwacji na uwagę zasługuje praca Patel i wsp. [141]. Przeżycie całkowite w analizie 8-letniej wyniosło w tym badaniu 88%, przeżycie wolne od wznowy biochemicznej 90%. W pracy Prada i wsp. [123] zaraportowano niski 6-letni niski BPFS wysokości 63% przy stosowaniu dawki jednofrakcyjnej.

Czas przeżycia do progresji biochemicznej mierzono od daty rozpoczęcia leczenia do pierwszego niepowodzenia (wznowy biochemicznej wg. Definicji Phoenix).

Warto zauważyć, że ocena wznowy biochemicznej po odstawieniu hormonoterapii jest trudna do interpretacji i tu być może wzrost PSA był przedwcześnie zakwalifikowany jako wznowa biochemiczna, co w znaczący sposób mogło wpłynąć na wynik 8-letniego BPFS.

Toksyczność leczenia badanych chorych była także porównywalna z doświadczeniami innych autorów (tabele 17 - 19) w podobnych schematach leczenia.

OOP w stopniu G3 i powyżej w piśmiennictwie raportowano bardzo rzadko (u pojedynczych chorych) – w niniejszej pracy takiej toksyczności nie zanotowano u żadnego chorego.

W piśmiennictwie OOP ze strony układu moczowego w stopniu G2 raportowano u 21-27% chorych, a ze strony przewodu pokarmowego – u 5-6% chorych [113].

Tabela 17. Toksyczność brachyterapii HDR z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 2-3 frakcje

Autor	Liczba frakcji/ dawka na frakcje [Gy]	No pts	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego G2/≥G3 wczesna [%]	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego G2/≥G3 późna	Toksyczność ze strony układu moczowego G2/≥G3 wczesna	Toksyczność ze strony układu moczowego G2/≥G3 późna
Ghilezan 2012 [116]	2/12 2/13,5	50/4 4	Brak danych	1%/1%	Brak danych	16%/1%
Zamboglu 2013 [112]	3/11,5	225	0,2%	0,4%/0,4%	3,5%	7,5%/0
Hoskin 2012 [113]	3/10,5	109	5/0	8/1	30/3-7	37/3-16
Hoskin 2014 [117]	2/13	33	2/0	Brak danych	7/2	Brak danych
Barkati 2012[118]	3/10 3/10,5 3/11 3/11,5	79	3/0	0-4%/0%	2-6/2-4%	18%/1%
Kukielka 2015 [84]	3/15	77	0/0	1,3/0	24,6/0	32,5/1,3
Morton 2020 [119]	2/13,5	82	Brak danych	1-4/0%	Brak danych	1-43%/0
Nagore 2018 [120]	2/13,5	119	Brak danych	Brak danych	9%/2%	18%/1%
Strouthos 2018[121]	3/11,5	450	Brak danych	0,2/0%	Brak danych	1,1-19/0,2-18,7%

Jawad i wsp. [131] przedstawił wyniki leczenia 494 pacjentów leczonych trzema różnymi schematami brachyterapii HDR: 38 Gy w 4 frakcjach, 24 Gy w dwóch frakcjach i 37 Gy w dwóch frakcjach. Autor nie wykazał odczynów popromiennych w stopniu 4, natomiast ostry odczyn popromienny (OOP) w stopniu 3 dotyczył jedynie układu moczowego i wystąpił u 1% chorych. W badaniu Hoskina i wsp. [124] schemat dwufrakcyjny 2x13 Gy otrzymało 148 chorych na RGK. Średnia czasu obserwacji wyniosła 63 miesiące. Toksyczność w tym badaniu przedstawiała się w sposób

następujący: stopień G3 ze strony układu moczowego stwierdzono u 2% chorych, odczynu G3 z przewodu pokarmowego nie raportowano. Barkati i wsp. [118] w analizie 79 chorych na RGK leczonych różnymi schematami brachyterapii HDR: 3x10Gy; 10,5Gy; 11Gy lub 11,5Gy również uzyskał dane dotyczące ostrej i późnej toksyczności. Ostra toksyczność była oceniana do 3 miesięcy po leczeniu. Dużyrię w stopniu G3 stwierdzono u jednego pacjenta. Nie odnotowano toksyczności w stopniu G3 ze strony układu pokarmowego. Późną toksyczność oceniano po upływie 3 miesięcy od leczenia. Nie odnotowano toksyczności w stopniu G3 ze strony układu pokarmowego, natomiast objawy popromienne ze strony układu moczowego prezentowały się następująco: dyzuria - 10,3%, zatrzymanie moczu - 9%, hematuria - 1,3%.

W piśmiennictwie istnieją dość duże rozbieżności w zakresie częstości występowania późnej toksyczności ze strony układu moczowego w stopniu G2 w zależności od rodzaju objawów, mianowicie rzadziej raportowano zatrzymanie i utrudnione oddawanie moczu (około 0-2%), częściej stwierdzano nietrzymanie moczu i częstomocz (4,7-21%), natomiast dość często raportowano zaburzenia erekcji (19,3-45%) – omówiono w dalszej części dyskusji. Późny odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego, tzn. ból, biegunki lub stan zapalny odbytnicy w stopniu G2 stwierdzano u pojedynczych chorych (0,2 – 4%) [119,121,84].

Co ważne, doświadczenia polskie dotyczące tej samej co stosowana w ZR BCO frakcjonacji 3x15Gy są bardzo pozytywne [84]. Mianowicie, w analizie efektów leczenia 77 chorych na RGK z grupy niskiego (61,1%), pośredniego (35%) i wysokiego ryzyka (3,9%) w stopniu miejscowego zaawansowania T1c-T2c przedstawionej przez Kukielkę i wsp. [84] 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły 98,7%, przeżycia wolne od wznowy biochemicznej 96,7%, a przeżycia wolne od przerzutów – 98,4%. Leczenie brachyterapią HDR w monoterapii w tej frakcjonacji było bezpieczne – nie raportowano

w ogóle ostrej toksyczności ocenianej jako G3 i większej, a toksyczność G2 wystąpiła tylko u 19 (24,6 %) chorych i dotyczyła dolegliwości z układu moczowego. Późnej toksyczności G4 również nie odnotowano, a późną toksyczność G3 oceniono u 1 chorego, u którego wystąpiło zwężenie cewki moczowej. Toksyczność późna z układu pokarmowego dotycząca krwawienia z odbytnicy w stopniu G2 wystąpiła tylko u 3,9% chorych.

Parę lat temu zaczęto stosować również pojedynczą frakcję brachyterapii u chorych na RGK, argumentując porównywalną do schematów wielofrakcyjnych dawką biologiczną. Wdrożenie takiego schematu pozwalało zmniejszyć koszty zabiegu i zwiększało wygodę dla pacjenta przy zadawalającej skuteczności w pierwszych doniesieniach [119,127]. Wczesne wyniki były interesujące, gdyż wznowa biochemiczna po 2 latach wystąpiła jedynie u 3,5% chorych. Jednakże dokładna analiza podgrup wykazała, iż wyniki leczenia 1 frakcją HDR zależały od grupy prognostycznej – wznowa biochemiczna nie wystąpiła u chorych z niskiej grupy ryzyka, ale u chorych z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka stwierdzana już była u odpowiednio 4,0% i 4,5% pacjentów. Wyniki te były gorsze w porównaniu ze schematami wielofrakcyjnymi, szczególnie u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka [119,127]. U żadnego chorego nie wystąpiła toksyczność G3 ze strony układu moczowego i przewodu pokarmowego [127].

Badanie Thalmalingama i wsp. potwierdza, iż skuteczność monoterapii 1 frakcją HDR u chorych na RGK zależy od czynników ryzyka progresji choroby [114]. W badaniu wieloośrodkowym leczono 441 chorych na RGK 1 frakcją 19 Gy. W grupie pacjentów niskiego ryzyka 3-letnie BPFS wyniosły 100%, ale rezultaty leczenia w grupie chorych pośredniego i wysokiego ryzyka progresji były mniej zadawalające, gdyż wyniosły odpowiednio 86% i 75%.

Tabela 18. Wyniki badań z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 1 frakcja.

Autor	Liczba frakcji/ dawka na frakcję [Gy]	Dawka całkowita [Gy]	BE D [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	EQD [Gy] $\alpha/\beta = 1.5$	Przeżycia całkowite	Kontrola biochemiczna w zależności od grupy ryzyka
Hoskin 2013 [75]	1/19	19	260	111	Brak danych	Brak danych
Hoskin 2014 [117]	1/20	20	287	123	Brak danych	Brak danych
Prada 2012 [122]	1/19	19	260	111	98% (2,8-letnie)	88-100% (2,8-letnie)
Prada 2016 [123]	1/19	19	260	111	85%-95% (6 lat)	83%-93% (6 lat)
Hoskin 2017 [124]	1/20	20	287	123	Brak danych	94% (4 lata)
Krauss 2017 [125]	1/19	19	260	111	Brak danych	Brak danych
Prada 2018 [126]	1/20,5	20,5	300,7	115,7	Brak danych	79%-85% (6 lat)
Xu 2019 [135]	1/19	19	260	111	100%	90,3%
Morton 2020 [119]	1/19	19	260	111	Brak danych	73,5% (5-letnie)
Siddiqui 2019 [128]	1/19	19	260	111	Brak danych	77,2% (5-letnie)

Ponadto, najnowsze wyniki badania randomizowanego II fazy Mortona i wsp. [119], porównującego schemat 1 x 19Gy ze schematem 2. frakcyjnym 13,5Gy u chorych na RGK również nie są zadawalające. Okazało się, że 5-letnie BPFS w grupie, która otrzymywała 1 frakcję wyniosło zaledwie 73,5% ze wznową miejscową stwierdzaną aż u 29% chorych. Natomiast w grupie chorych leczonych dwoma frakcjami BFRS wyniósł 95% ze wznową miejscową 3%. Autorom badania nie udało się zidentyfikować żadnego czynnika dozymetrycznego korelującego ze wznową w zakresie gruczołu krokowego. W celu precyzyjnego określenia przyczyny nawrotu miejscowego przeprowadzono dokładną analizę dozymetryczną miejsca wznowy w

gruczole krokowym. U 8 pacjentów leczonych pojedynczą frakcją 19Gy ujawniono, że 90% gruczołu objętego obszarem wznowy otrzymało wysoką dawkę, ponad 23,2 Gy, a dawka średnia w całym gruczole wynosiła aż 29,1 Gy (tabela 19) [141].

Tabela 19. Toksyczność brachyterapii HDR z zastosowaniem brachyterapii HDR w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego – 1 frakcja.

Autor	Liczba frakcji/ dawka na frakcje [Gy]	No pts	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego $\leq G2/\geq G3$ wczesna	Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego $\leq G2/\geq G3$ późna	Toksyczność ze strony układu moczowego $\leq G2/\geq G3$ wczesna	Toksyczność ze strony układu moczowego $\leq G2/\geq G3$ późna
Hoskin 2013 [75]	1/19	19	260	111	Brak danych	Brak danych
Hoskin 2014 [117]	1/20	49	287	123	Brak danych	Brak danych
Prada 2012 [122]	1/19	40	260	111	0%	0%
Prada 2016 [123]	1/19	60	0%	0%	0%	0%
Hoskin 2017 [124]	1/20	49	0%	0%	0%	2%
Krauss 2017 [125]	1/19	58	2%	0%	0%	0%
Prada 2018 [126]	1/20,5	60	0%	0%	0%	0%
Xu 2019 [135]	1/19	124	0%	0%	0%	0%
Morton 2020 [119]	1/19	87	0%	0%	1%	1%
Siddiqui 2019 [128]	1/19	19	260	111	Brak danych	77,2% (5-letnie)

Powyższe dane wskazują, iż dalsza eskalacja dawki nie ma swojego uzasadnienia w przypadku stosowania 1 frakcji HDR u chorych na RGK, a schemat ten nie jest satysfakcjonujący odnośnie wyników leczenia, mimo porównywalnej z innymi schematami niskiej toksyczności [119,135]. Powyższe niepokojące wyniki doprowadziły w kwietniu 2019r do przerwania badania klinicznego z zastosowaniem 1 frakcji HDR 19Gy i kwalifikacji wszystkich chorych do leczenia schematem 2x 13,5 Gy. Podsumowując pojedyncza frakcja 19 Gy HDR u chorych na RGK nie jest obecnie zalecana przez towarzystwa naukowe, a rekomendowane w leczeniu chorych na wczesnego RGK pozostają schematy 2-3 frakcyjne.

Korelacja między dawkami w narządach krytycznych a toksycznością

W niniejszej pracy nie stwierdzono zależności między dawkami podawanymi w narządach krytycznych a nasileniem odczynów popromiennych. Dane przedstawiane w piśmiennictwie w tym zakresie są sprzeczne. Część autorów stwierdza istnienie takich korelacji. Mianowicie, według Yoshioka i wsp. [137] wzrost częstości występowania objawów popromiennych ze strony odbytnicy następuje gdy objętość tego narządu otrzymująca 40% przepisanej dawki przekracza 8 cm³, a dawka na 5 cm³ jest wyższa niż 27Gy. Wyniki innych autorów wskazują, że istotna w aspekcie toksyczności ze strony układu moczowo-płciowego stopnia G3 jest objętość cewki moczowej otrzymująca 100% oraz 120% przepisanej dawki [84,114]. Nagore i wsp. [120] w badaniu z udziałem 119 pacjentów leczonych dawką 2x13,5 Gy jako jeden implant z przerwą czasową 6 godzin między frakcjami, zidentyfikował czynniki wpływające na zwiększenie toksyczności wczesnej ze strony układu moczowego stopnia G1 i powyżej takie jak: objętość gruczołu krokowego otrzymującego 100 (V100), 150 (V150) oraz 300% przypisanej dawki (V300), a także dawka podana na 10% objętości cewki

moczowej. Autor badania podkreśla wpływ wyższej wartości IPSS (Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty (IPSS) oraz większych wartości V200 na wystąpienie bardziej nasilonego OOP ze strony układu moczowego (większego niż w stopniu G1). Badacz nie wykazał czynników predysponujących do wystąpienia POP ze strony układu moczowego.

Cennych informacji dostarcza również praca Hoskina i wsp. [124], w której opisywano wystąpienie u chorego OOP ze strony układu moczowego z koniecznością aplikacji cewnika moczowego po przekroczeniu dawki 20Gy na objętość 30% cewki moczowej (D30).

Dane z badania Kukielki i wsp. [84], podobnie do wyników własnych, również nie wskazują na istnienie zależności między rozkładem dawki w poszczególnych narządach krytycznych (DVH) a nasileniem toksyczności.

Ze względu na istotne znaczenie zaburzeń erekcji dla chorych leczonych brachyterapią HDR i bogate przedstawienie tych danych w piśmiennictwie nie sposób pominąć tych danych w dyskusji pomimo, że w niniejszej pracy nie badano tego tematu. Wyniki badań innych autorów wskazują na możliwość zachowania u chorych na RGK poddawanych brachyterapii HDR prawidłowej erekcji, pod warunkiem prawidłowej funkcji układu płciowego przed leczeniem (wskaźnik zachowania erekcji waha się w przedziale 60-90%) [94]. Ghadjar wsp. [114] przedstawił dane dotyczące 36 pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka progresji leczonych dawką 4x9,5 Gy w jednym implancie. 14% pacjentów otrzymywało terapię hormonalną. Zachowanie erekcji u pacjentów po leczeniu HDR bez hormonoterapii wyniosło 75%. Hauswald i wsp. [83] wykazał iż 315 z 448 leczonych brachyterapią chorych (70%) miało zachowaną erekcję umożliwiającą odbycie stosunku płciowego przed leczeniem. Funkcje seksualne zostały ocenione u 225 z 315 pacjentów. 60% pacjentów miało zachowaną zdolność erekcji bez

konieczności stosowania środków wspomagających erekcję. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 69 lat. W badaniu Patel i wsp. [141] 68% pacjentów deklaroowało brak zaburzeń erekcji po leczeniu. Strouthos [121] opisuje zaburzenia erekcji w stopniu 3 u 6,4% pacjentów. Przed leczeniem oceniono stopnie zaburzeń erekcji u 421 pacjentów w stopniu 0-2. 14,9% potwierdziło wzrost zaburzeń erekcji do stopnia 3 po BRT przy czym co ważne 78,7% pacjentów w kwestionariuszu wykonywanym po zakończonym leczeniu zadeklarowało występowanie erekcji w stopniu wystarczającym do odbycia stosunku płciowego. Średnia wieku pacjentów wynosiła 75 lat. Morton i wsp. [119] w grupie pacjentów leczonych dwoma schematami frakcjonowania 1x 19 Gy i 2x 13,5 Gy oceniano częstość występowania zaburzeń erekcji w stopniu G3 w przedziale 2-4%.

Wyniki leczenia a wybrane parametry kliniczne

W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między wartością TNM, GS i PSA a ryzykiem zgonu lub nawrotu choroby nowotworowej. W analizie wieloczynnikowej ryzyka wznowy biochemicznej statystycznie istotny wpływ stwierdzono wyłącznie dla wyjściowego poziomu PSA ($p=0,041$). Oszacowane ryzyko wznowy biochemicznej dla wyjściowego PSA ≥ 8 w stosunku do PSA < 8 wyniosło wraz z 95%-przedziałem ufności 2,12 (1,032; 4,33). Dla pozostałych czynników nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko wznowy biochemicznej ($p>0,1$). Podobne wyniki badań wskazujące na istnienie korelacji między poziomem wyjściowego PSA a ryzykiem wznowy biochemicznej podawane są w literaturze [127]. Xu i wsp. [127] w pracy opisującej 124 chorych na RGK z grupy niskiego i pośredniego ryzyka, leczonych samodzielną brachyterapią, zauważył zależność pomiędzy podwyższonym poziomem PSA przed rozpoczęciem leczenia; stopniem zaawansowania T2b i powyżej, a zwiększonym ryzykiem wznowy

biochemicznej. W tej grupie chorych zidentyfikowano 12 pacjentów (9,7%) ze wznową miejscową choroby. W analizie Strouthosa i wsp. [121], stwierdzono zależność między kontrolą biochemiczną od wartości PSA powyżej i poniżej 10 ng/ml. Wartości te przedstawiały się odpowiednio w obserwacji 5-letniej BPFS wyniósł 96,2% dla wartości PSA sprzed leczenia poniżej 10 ng/ml i 87,9 % dla PSA powyżej 10 ng/ml. Wyniki badań innych autorów [109,112,117,121] nie wskazują na istnienie zależności między wartością GS, PSA i TNM a wznową biochemiczną. Hoskin i wsp. [113] stwierdzili jedynie korelacje pomiędzy grupą ryzyka RGK do której należeli chorzy a średnim czasem do osiągnięcia nadiru poziomu PSA. Ponadto czas wolny od wznowy biochemicznej był wyższy w grupie pacjentów, u których czas do osiągnięcia nadiru PSA był dłuższy niż 15,7 miesięcy.

Część autorów podaje zależność poziomu PSA po brachyterapii od wieku pacjenta poddawanego leczeniu Nagore i wsp. [120] stwierdzili mniejsze ryzyko wzrostu PSA po zabiegu brachyterapii u starszych pacjentów. Bostancic i wsp. [130] opisali wzrosty poziomu PSA u pacjentów przed 65 r.ż.

Inne czynniki mogące wpływać na wyniki leczenia brachyterapią HDR u chorych na RGK

„Bounce Phenomenon”

W badaniu własnym nie oceniano zjawiska „*Bounce Phenomenon*”, które pojawia się bardzo często w doniesieniach naukowych i dotyczy oceny stężenia PSA po leczeniu, między innymi brachyterapią HDR, w związku z czym wydaje się zasadne poświęcenie temu tematowi kilku słów. Po raz pierwszy zjawisko to opisał Waller w 1997 r., a później Critz oraz w 2000 roku Burchardt i wsp. [82]. Nomenklatura zjawiska ulegała zmianie na przestrzeni lat. Początkowo było opisywane jako „*PSA spike*”,

obecnie częściej stosowana jest nazwa „PSA bounce”. Zjawisko „PSA bounce” oznacza wzrost stężenia poziomu PSA we krwi po zakończeniu leczenia o ponad 0,2-0,4 ng/ml a następnie powrót do wartości sprzed wzrostu [106]. W dostępnej literaturze można spotkać informację, że taki wzrost dotyczy 15-84% pacjentów i najczęściej pojawia się w pierwszych trzech latach po radioterapii. Dane dotyczące ewaluacji poziomu PSA sugerują, że jest to dobry wskaźnik powodzenia leczenia, ale jako wskaźnik niepowodzenia ma wątpliwą wartość diagnostyczną. W pracy Burcharda i wsp. [82] zidentyfikowano kilka czynników predysponujących do wystąpienia zjawiska „Bounce PSA”, takich jak: wiek pacjenta (średnia < 64 r.z) i nadir PSA (mediana > 0,17 ng/nl) oraz czas do wzrostu PSA (mediana < 12 miesięcy). Nie wykazano wpływu wybranych czynników klinicznych, zastosowania hormonoterapii i parametrów dozymetrycznych na wystąpienie zjawiska „PSA bounce”. W pracy Kukielki i wsp. [84] na podobnej grupie pacjentów jedynym czynnikiem, który mógł mieć wpływ na wystąpienie tego zjawiska był młodszy wiek pacjentów poddawanych brachyterapii HDR. Na uwagę zasługuje również praca Makarewicza i wsp. [142]. W badanej grupie 226 pacjentów „PSA bounce” zareportowano u 31% pacjentów. Badacz określił czynniki predykcyjne do wystąpienia PSA bounce takie jak: wiek, V100, V150, V200 oraz maksymalny poziom PSA przed zabiegiem. Częściej można było się spodziewać „PSA bounce” u młodszych pacjentów.

Wielkość gruczołu krokowego

W ocenianej grupie pacjentów wielkość gruczołu krokowego nie przekraczała 50 cm. Pacjenci o dużej objętości gruczołu krokowego i przebytym TURP i są teoretycznie w większości badań klinicznych dyskwalifikowani z protokołów leczenia brachyterapia HDR ale wielu doświadczonych radioterapeutów podejmuje to wyzwanie

uzyskując zadowalające wyniki leczenia bez wysokiej liczby poważnych incydentów urologicznych. [113].

Zostało udowodnione, że gruczoł krokowy o objętości większej niż 50 cm³ nie stanowi przeciwwskazania do leczenia samodzielną brachyterapią HDR nawet bez konieczności stosowania hormonoterapii z intencją zmniejszenia gruczołu [114, 115]. Demanes i wsp. [110] przeprowadzili leczenie pacjentów z gruczołem krokowym większym niż 100 cm³ [116]. Pomimo że wielkość gruczołu krokowego nie koreluje z nasileniem objawów niepożądanych ze strony układu moczowego należy spodziewać się, że w przypadku pacjentów wysoce objawowych przed leczeniem, może wystąpić więcej zdarzeń niepożądanych niż u pacjentów bez objawów obstrukcji układu moczowego przed brachyterapią HDR.

Hormonoterapia

Wpływ zastosowania i czasu trwania hormonoterapii w skojarzeniu z monoterapią HDR jest przedmiotem trwających dyskusji [140, 141]. W badanej grupie 78 pacjentów, 42 chorych (53,8%) otrzymało hormonoterapię od 3 do 6 miesięcy przed leczeniem, z czego 10 chorych otrzymywało hormonoterapię przez 2 lata. W badaniu Stroutos i wsp. [121] tylko 12,8 % pacjentów otrzymywało hormonoterapię. W pracy Kukielki i wsp. [84] 87% pacjentów otrzymało hormonoterapię, z czego 64 pacjentów przyjmowało hormonoterapię przez okres przynajmniej 2 lat. Autor wysunął wniosek, że zastosowanie hormonoterapii (mediana okresu ADT wynosiła 17 miesięcy), prawdopodobnie zwiększyła czas do wznowy biochemicznej. W badaniu Yoshioka i wsp. [104] 48 chorych na RGK leczonych brachyterapią otrzymało neoadjuwantową hormonoterapię. Średni czas stosowania leku wynosił 8 miesięcy (3-22). Autorzy zauważyli korelację pomiędzy kontrolą biochemiczną a długością stosowania

hormonoterapii. 5-letnia kontrola biochemiczna wynosiła 84% i 94% dla krótszej niż 12 miesięcy i odpowiednio dłuższej niż 12 miesięcy terapii hormonalnej. Zdaniem autora zastosowanie hormonoterapii w skojarzeniu z brachyterapią HDR jest przedmiotem kontrowersji z uwagi na wysoki BED brachyterapii. Jednakże zmniejszenie objętości gruczołu krokowego poprzez zastosowanie hormonoterapii mogłoby teoretycznie przyczynić się do zmniejszenia toksyczności leczenia brachyterapią HDR. Demanes i wsp. [110] zastosował 4 miesięczną hormonoterapię u 24 chorych na RGK leczonych brachyterapią z intencją zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Nie wykazał wpływu hormonoterapii na przeżycie całkowite i nasilenie odczynu popromiennego, czym potwierdził wyniki innych badań, że wielkość gruczołu krokowego nie koreluje z toksycznością u chorych na RGK leczonych brachyterapią HDR, Grill i wsp. [129] również nie wykazał różnicy w przeżyciach u chorych na RGK poddanych hormonoterapii i leczonych brachyterapią.

Istotne aspekty planowania brachyterapii HDR

Mimo, iż zalety i wady samodzielnej brachyterapii HDR u chorych na RGK nie były bezpośrednio tematem rozprawy doktorskiej przeanalizowano piśmiennictwo pod tym względem celem wzbogacenia praktycznego aspektu badania.

Bezpieczeństwo personelu

Niewątpliwą zaletą metody brachyterapii HDR jest jej wysokie bezpieczeństwo pacjentów i personelu medycznego. W literaturze dostępne są doniesienia potwierdzające ten fakt. Yoshioka i wsp. [109], podkreśla, że personel medyczny nigdy nie jest narażony na bezpośredni kontakt ze źródłem promieniowania dzięki zastosowaniu metody „afterloading” czyli następczego zdalnego sterowania (*remote*) lub ręcznego (*manual*) ładowania źródła promieniotwórczego w obszar planowanego

leczenia. Warunkiem takiej kolejności aplikacji jest zastosowanie aplikatorów lub prowadnic służących jako tor przesuwania się źródła. Szybki postęp technologiczny umożliwił udoskonalenie tej procedury brachyterapii HDR. Planowanie leczenia odbywa się najczęściej pod kontrolą USG, co pozwala na pracę „*real-time*”, w czasie rzeczywistym. Technika aplikacji pozwala na dużą swobodę insercji igieł dzięki czemu jest możliwe okłucie torebki gruczołu i pęcherzyków nasiennych w przypadku wskazań klinicznych do takiego postępowania. W niniejszej pracy zaawansowanie choroby badanych pacjentów było niskie więc nie zaistniała taka konieczność.

Osobnym tematem stanowiącym element dyskusji wielu badaczy jest ruchomość igieł podczas napromieniania.

Metoda obrazowania

Wybór metody obrazowania jest ważnym elementem podnoszonym w naukowych rozważaniach gdyż determinuje precyzję wykopania zabiegu brachyterapii [143]. Ostateczna decyzja zależy od możliwości logistycznych ośrodka, doświadczenia personelu medycznego i preferencji lekarza. W opisywanych doświadczeniach badaczy można spotkać różne sposoby wykonania analizy dozymetrycznej i planowania brachyterapii gruczołu krokowego opartego na obrazach akwizycji i czasu od zakończenia aplikacji. Standardem postępowania jest zastosowanie nowoczesnych systemów planowania leczenia opartych na badaniu TRUS, które umożliwiają trójwymiarowe planowanie brachyterapii z rekonstrukcją przestrzenną obszaru docelowego i narządów krytycznych. Jest to możliwe dzięki przesyłaniu obrazów USG w płaszczyźnie poprzecznej. Niewątpliwie zaletą tej metody jest znakomite obrazowanie oraz natychmiastowe leczenie bez konieczności zmiany pozycji pacjenta. Wyzwaniem tego rodzaju obrazowania są zakłócenia obrazu tzw. cienie (*shadows*)

spowodowane aplikatorami znajdującymi się w części tylnej (grzbietowej) prostaty. Yosioka i wsp. zwraca uwagę, że tomografia komputerowa jest bardziej precyzyjna w określeniu konturów odbytnicy i objętości pęcherza moczowego [109].

Zastosowanie TK w obrazowaniu położenia aplikatorów oraz narządów krytycznych wydaje się być atrakcyjnym narzędziem z uwagi na znakomitą wizualizację konieczną w procesie przygotowania planu leczenia. Wadą zastosowania tomografii komputerowej jest wydłużenie czasu zabiegu związane z koniecznością przemieszczenia pacjenta do innego pomieszczenia oraz konieczność przełożenia pacjenta, co zwiększa dodatkowo ryzyko przemieszczenia aplikatorów. Zmiany w położeniu aplikatorów muszą być zidentyfikowane i skorygowane [111].

Wydaje się, że zastosowanie MR na tym etapie planowania brachyterapii HDR stanowi jeszcze atrakcyjniejszą opcję z uwagi na precyzyjniejsze niż w TK obrazowanie szczegółów anatomicznych narządów krytycznych i tarczowych, niestety ograniczenia dostępności do MR na potrzeby brachyterapii oraz wydłużenie czasu zabiegu co podnoszą inni autorzy [143,144] co zwiększa ryzyko przesunięcia aplikatorów, przemawiają za tym że MR nie został wprowadzony do codziennej praktyki w pracowniach brachyterapii HDR w Polsce.

Podsumowanie dyskusji

Podsumowując wyniki własne oraz ich interpretację w oparciu o dane z piśmiennictwa dowiedziono, że analizowany schemat leczenia samodzielną brachyterapią HDR chorych na RGK charakteryzuje się dobrą skutecznością i korzystnym profilem toksyczności. Trwałe wyleczenie możliwe jest do uzyskania u ok 97% chorych w obserwacji 3-letniej i 89% w przedziale 5-letnim. W analizie 8-letniej trwałą możliwość uzyskało 74% badanych. Toksyczność leczenia nie powinna być

czynnikiem ograniczającym jej zastosowanie ponieważ dowiedziono, że częstość powikłań popromiennych nie przekracza 16% w stopniu drugim ze strony układu moczowego i 4% w stopniu drugim ze strony odbytnicy.

Prawidłowa kwalifikacja chorych do leczenia monoterapią HDR pozostaje bez wątplenia najtrudniejszym i najważniejszym elementem wpływającym na wyniki leczenia. Szczegółowa analiza czynników prognostycznych dotyczących nowotworu, dynamiki narastania stężenia PSA, stanu ogólnego pacjenta pozwala na optymalny dobór chorych, którzy odniosą największe korzyści z zastosowanego leczenia.

Ograniczenie toksyczności stosowanego schematu leczenia można upatrywać w zastosowaniu nowoczesnych systemów do planowania leczenia. Zaawansowany technologicznie sposób planowania brachyterapii HDR umożliwia skuteczne leczenie przy dobrym profilu toksyczności.

Do głównych ograniczeń analizowanej grupy należy jej retrospektywny charakter. Ponadto u znacznego odsetka chorych, na etapie kwalifikacji do leczenia, nie wykonano nowoczesnych badań obrazowych, takich jak PET/CT, MRI. Nie określono również długości spodziewanego czasu przeżycia (17 chorych zmarło w okresie obserwacji z powodów nieonkologicznych). Zebrane dane kliniczne pochodziły z papierowej dokumentacji o ograniczonym zasobie informacji. Część danych była uzyskiwana telefonicznie, co mogło wpłynąć na obiektywność uzyskanych danych. Należy podejrzewać, że zaostrzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia samodzielną brachyterapią HDR i zastosowanie współcześnie dostępnych badań diagnostycznych przyniesie poprawę wyników leczenia.

6. Wnioski

1. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej (BRFS, *biochemical recurrence-free survival*) wyniosło w okresie 3-,5- i 8-letnim odpowiednio: 97%, 89%, 74%
2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosło w okresie 3-, 5-, i 8-letnim odpowiednio: 88%, 81% oraz 53%
3. Prawdopodobieństwo przeżycia odległego (OS, *overall survival*) wyniosło odpowiednio w okresie 3-, 5- 8-letnim 97%, 89% oraz 74%.
4. Toksyczność ze strony układu moczowego według skali RTOG/EORTC przedstawiała się w sposób następujący: ostry odczyn popromienny w stopniu 1 zaobserwowano u 29% badanych pacjentów, w stopniu 2 dotyczył 16%. Późny odczyn popromienny ze strony układu moczowego w stopniu 1 dotyczył 16% pacjentów, w stopniu 2-1%.
5. Toksyczność ze strony układu pokarmowego w stopniu G1 dotyczyła 18% pacjentów, nie stwierdzono toksyczności ze strony układu pokarmowego w stopniu G2. Odczyn późny w stopniu G1 raportowano u 4% pacjentów. Nie odnotowano późnej toksyczności w stopniu G2.
6. W analizie wieloczynnikowej wykazano istotny wpływ na ryzyko wznowy biochemicznej przy poziomie $PSA \geq 8$ w stosunku do $PSA \leq 8$ ng/ml.
7. Stwierdzono statystycznie istotną zależność występowania odczynu wczesnego od Dmin, Dśr i D10. W analizie wieloczynnikowej jako jedyny niezależny parametr pozostała Dśr. W przypadku odczynu wczesnego i późnego ze strony odbyticy nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między badanymi parametrami rozkładu dawki.

7. Streszczenie

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny Polskiego społeczeństwa. Rak gruczołu krokowego (RGK) jeszcze parę lat temu był drugim, co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce (po raku płuca i przed rakiem okrężnicy). Jednakże w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się stały wzrost zachorowalności na ten nowotwór z przyspieszeniem tempa wzrostu zachorowalności w ostatniej dekadzie. W raporcie Krajowego Rejestru Nowotworów z 2016r RGK był już najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym i stanowi obecnie około 19,3% zachorowań ogółem. W przypadku RGK dostępne są różne metody leczenia takie jak radykalna prostatektomia, telaradioterapia samodzielna lub w skojarzeniu z brachyterapią. Brachyterapia samodzielna jest uznaną metodą leczenia chorych na RGK rekomendowaną przez towarzystwa naukowe GEC/ESTRO, Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) i NCCN .

Cel pracy:

Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji zastosowanego schematu terapeutycznego samodzielnej brachyterapii HDR 3x15 Gy u chorych na RGK we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Szczegółowe cele pracy obejmują ocenę:

1. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od wznowy biochemicznej (BRFS, *biochemical recurrence-free survival*)
2. Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*)
3. Prawdopodobieństwa przeżycia odległego (OS, *overall survival*)
4. Toksyczności ze strony układu moczowego (częstość występowania i nasilenie ostrego późnego odczynu popromiennego)

5. Toksyczności ze strony przewody pokarmowego (częstość występowania i nasilenie ostrego i późnego odczynu popromiennego)
6. Korelacji wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych z częstością występowania i nasileniem odczynów popromiennych (wczesnych i późnych).

Materialy i metody:

Badana grupa składała się z 78 mężczyzn z potwierdzonym histopatologicznie rakiem gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania T1a-T2c, poddanych samodzielnej brachyterapii HDR w Pracowni Brachyterapii BCO, w okresie od marca 2009 do stycznia 2011. Średnia wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat (zakres 49-83 lat). Najwyższy odsetek stanowili pacjenci ze stopniem złośliwości histopatologicznej w skali Gleasona 6 i mniej. Rozpoznanie w skali GS 7=3+4 punktów prezentowało 7 pacjentów. Średnia wartość wstępnego PSA (iPSA) wynosiła 9 ng/ml (zakres 3,82-20). Objętość gruczołu krokowego przed leczeniem u wszystkich pacjentów nie przekraczała 60 ml, średnio wynosiła 30,62 ml (zakres 9,45 – 58,8 ml). U 42 chorych przed brachyterapią włączono do leczenia terapię hormonalną analogi gonadoliberyny (LH-RH) przez okres 3-6 miesięcy. U 45 chorych wykonano scyntyografię układu kostnego.

Do przeprowadzenia wysokospecjalistycznej procedury brachyterapii HDR u badanych chorych zastosowano aparat microSelektron HDR (Nucletron BV) zintegrowany z systemem planowania leczenia (odpowiednio Nucletron SWIFT i Oncentra Prostatea). U wszystkich chorych przeprowadzono planowanie w czasie rzeczywistym (*real-time planning*) bez wstępnego planowania (*pre-planning*), a do leczenia użyto źródła Irydowego Ir-192 o nominalnej aktywności 370 GBq (10 Ci) i czasie połowicznego rozpadu 73,8 dni.

Dla każdego pacjenta został przygotowywany plan leczenia z zachowaniem zaleceń dotyczących: dawki referencyjnej, sposobu specyfikacji dawki referencyjnej

(dawka specyfikowana jest na torebkę gruczołu krokowego - CTV) oraz dawek ograniczających w targacie i narządach krytycznych (DVC, *dose-volume constraints*).

W prowadzonym badaniu zastosowano schemat frakcjonowania 3 x 15 Gy. Biologiczna dawka efektywna (BED) wynosząca 495 i dawka ekwiwalentna do dawki we frakcjonowaniu po 2 Gy (EQD₂) w radioterapii z wiązek zewnętrznych wynosząca 212 zostały obliczone na podstawie odpowiednich wzorów.

Podczas trzech etapów BRT raportowano parametr D90 oraz następujące objętości V100, V120, V150, V200 oraz dawki: średnią (D_{sr}), maksymalną (D_{max}), minimalną (D_{min}) i odchylenie standardowe (SD) wartości dawek przypisanych dla PTV. Dla organów ryzyka, również na wszystkich etapach BRT, raportowano odpowiednio dla cewki moczowej (u) i przedniej ściany odbytnicy (r) dawki: minimalną, maksymalną, średnią, dawkę w 10% objętości narządu (D10), SD oraz objętość V100.

Przeprowadzono statystyczny opis grupy. Oszacowano skuteczność i toksyczność leczenia oraz zbadano wpływ wybranych parametrów na toksyczność leczenia.

Skuteczność leczenia mierzono następującymi wskaźnikami: prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego (BRFS, *biochemical recurrence-free survival*). Krzywe przeżycia obliczono metodą Kaplana-Meiera.

Wyniki:

Średnia czasu obserwacji wyniosła 57 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy biochemicznej według definicji Phoenix z 95% przedziałami ufności dla 3,

5 i 8 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 0,86 (0,76; 0,95); 0,77 (0,67; 0,87) oraz 0,50 (0,37; 0,63). Prawdopodobieństwo przeżycia bez klinicznego nawrotu choroby (PFS) z 95% przedziałami ufności dla 3, 5 oraz 8 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 0,88 (0,80; 0,96); 0,81 (0,71; 0,91) oraz 0,53 (0,40; 0,66). Wznowę miejscową w trakcie obserwacji stwierdzono u 4 pacjentów. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) z 95% przedziałami ufności dla 3, 5 i 8 lat obserwacji wyniosło odpowiednio 0,97 (0,93; 1,00); 0,89 (0,81; 0,97) oraz 0,74 (0,62; 0,86).

W trakcie obserwacji po zakończonym leczeniu zanotowano 17 zgonów, w tym 3 chorych zmarło z powodu progresji raka stercza, 14 z przyczyn nieonkologicznych.

Wystąpienie przerzutów odległych stwierdzono u 5 chorych (6,4%). Najczęstsza lokalizacją przerzutów był kościec (4 chorych), u jednego chorego stwierdzono rozsiew w węzłach chłonnych jamy brzusznej. U jednego chorego potwierdzono wznowę miejscową. Wszyscy chorzy, którzy zmarli z przyczyn nieonkologicznych nie mieli stwierdzonej klinicznej wznowy choroby nowotworowej.

OOP ze strony pęcherza moczowego w skali RTOG/EORTC zaobserwowano u 45 (57,5%) pacjentów, spośród tej grupy u 29 (37,2%) chorych obserwowano odczyn w stopniu G1 natomiast u 16 (20,5%) chorych zanotowano odczyn w stopniu G2. Nie obserwowano w badanej grupie chorych OOP ze strony układu moczowego w stopniach G3 i G4. POP ze strony pęcherza moczowego oceniano również w skali RTOG/EORTC. U 16 (20,5%) pacjentów zaobserwowano POP w stopniu G1 natomiast u 1 (1,3%) pacjenta zareportowano POP ze strony układu moczowego w stopniu G2.

Oceniono OOP ze strony odbytnicy u 78 pacjentów w tym u 60 (76,9%) nie odnotowano odczynu popromiennego ze strony odbytnicy natomiast u 18 (23,1%) chorych obserwowano odczyn w stopniu 1. Nie odnotowano OOP w stopniu G2 i G3.

POP w stopniu pierwszym oceniono u 18 (23,1%) pacjentów. Natomiast w stopniu G2 POP ze strony odbytnicy u 4 (5,1%) pacjentów.

Dla układu moczowego stwierdzono statystycznie istotną zależność występowania odczynu wczesnego od Dmin ($p<0,001$), Dśr ($p<0,001$) i D10 ($p=0,008$). Wartości wymienionych parametrów u pacjentów, u których wystąpił odczyn wczesny, były większe średnio o odpowiednio 6,28, 3,96, 1,55. Odpowiednie 95% przedziały ufności wyniosły: (3,16; 9,39), (2,37; 5,56), (0,41; 2,68). W analizie wieloczynnikowej jako jedyny niezależny parametr pozostała Dśr ($p=0,001$). Iloraz szans dla tego parametru z 95% przedziałem ufności wyniósł 2,21 (1,45; 4,36). W przypadku odczynu późnego w cewce moczowej, w analizie jednoczynnikowej, stwierdzono wpływ parametrów Dmin ($p=0,017$) i Dśr ($p=0,004$). Ich wartości w grupie, w której wystąpił późny odczyn były większe o odpowiednio: 4,82 i 3,11 a odpowiednie przedziały ufności wyniosły: (0,87; 8,77) i (1,02; 5,19). Podobnie w analizie wieloczynnikowej wpływ ten został potwierdzony wyłącznie dla Dśr ($p=0,001$). Iloraz szans z 95% przedziałem ufności wyniósł 1,96 (1,34; 2,87).

W przypadku odczynu wczesnego i późnego odbytnicy nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności od badanych parametrów rozkładu dawki.

Dla żadnego z analizowanych parametrów (wieku, PSA wyjściowego, stopnia pT, liczby biopsatów, stopnia Gleason'a i objętości średniej guza) nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko zgonu lub nawrotu. Wpływ wyjściowego poziomu PSA na ryzyko nawrotu był bliski statystycznej istotności ($p=0,056$). W analizie wieloczynnikowej ryzyka wznowy biochemicznej statystycznie istotny wpływ stwierdzono wyłącznie dla wyjściowego poziomu PSA ($p=0,041$). Oszacowane ryzyko wznowy biochemicznej dla wyjściowego PSA ≥ 8 w stosunku do PSA < 8 wyniosło

wraz z 95%-przedziałem ufności 2,12 (1,032; 4,33). Dla pozostałych czynników nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko wznowy biochemicznej ($p>0,1$).

Wnioski:

Brachyterapia HDR jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych z rakiem stercza. Odpowiednie wartości prawdopodobieństwa wraz z 95% przedziałem ufności dla 3, 5 i 8 lat wyniosły odpowiednio dla przeżycia całkowitego: 97, 89, 74%. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby wyniosło odpowiednio: 88, 81, 53% natomiast prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy biochemicznej wyniosło odpowiednio: 86, 77, 50%. Dla żadnego z analizowanych parametrów nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko zgonu lub nawrotu. W analizie wieloczynnikowej ryzyka wznowy biochemicznej statystycznie istotny wpływ stwierdzono wyłącznie dla wyjściowego poziomu PSA. Oszacowane ryzyko wznowy biochemicznej dla wyjściowego PSA ≥ 8 w stosunku do PSA < 8 wyniosło wraz z 95%-przedziałem ufności 2,12 (1,032; 4,33). Dla pozostałych czynników nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko wznowy biochemicznej. Stwierdzono statystycznie istotną zależność potwierdzoną w analizie wieloczynnikowej, występowania odczynu wczesnego i późnego w zakresie układu moczowego dla Dśr. Toksyczność wczesna i późna ze strony układu moczowego i odbytnicy była niska.

7. Piśmiennictwo

- [1] Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. [Internet]. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów, 2020, Dostępne z: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, 21.02.2021.

- [2] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W, (red.). Rejestracja nowotworów złośliwych. Zasady i metody. Instytut. Centrum Onkologii - Instytut. Warszawa, 2007.
- [3] Zatoński WA, Sulkowska U, Didkowska J. NOWOTWORY. Journal of Oncology. 2015;65(3):179-96.
- [4] Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. Urology. 1998;52(6):948-62.
- [5] Kirby R. A journey through your prostate. Trans Med Soc Lond. 2002;119:53-75.
- [6] Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012;4:1-11.
- [7] Stasiewicz D, Starosławska E, Brzozowska A, Mocarska A, Losicki M, Szumilo J, i wsp. Epidemiology and risk factors of the prostate cancer. Pol Merkur Lekarski, 2012;33(195):163-7.
- [8] Machoy P, Lubiński J. Dziedziczny rak prostaty. Urol Pol, 2002;55:41-3.
- [9] Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. Cancer. 1960;13:739-44.
- [10] Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. Prostate. 1990;17(4):337-47.
- [11] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(8):3367-71.
- [12] Shibata A, Whittemore AS. Genetic predisposition to prostate cancer: possible explanations for ethnic differences in risk. Prostate. 1997;32(1):65-72.
- [13] Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ. 1992(120):45-173.

- [14] Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, i wsp. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977;20(5):680-8.
- [15] Kołodziej A. Etiologia raka gruczołu krokowego. Rak stercza pod redakcją Romualda Zdrojowego. Termedia, Poznań, 2014. p. 12-20.
- [16] American Cancer Society. Prostate cancer. Cancer A-Z [Internet]. 2021. Dostępne z: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html> , 21.02.2021.
- [17] Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(4):366-81.
- [18] Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
- [19] Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins ME. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):436-44.
- [20] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170-83.
- [21] Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 2008;73(3):233-44.
- [22] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, i wsp. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):461-71, W83-8.

- [23] Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R. The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(1):19-24.
- [24] Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, i wsp. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1977-83.
- [25] Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, i wsp. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(1):63-9.
- [26] Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(4):639-57.
- [27] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
- [28] Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer.* 2007;121(6):1339-45.
- [29] Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, i wsp. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1405-13.
- [30] Chao KSP, C.A.; Brady, L.W. Management decisions. W: Wilkins LW, editor. *Radiation oncology* 2nd ed. Philadelphia, 2002. p. 447-67.
- [31] Chłosta P. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania raka stercza. W: Wykłady z urologii T III, Borówka, W. (red), 101-116. Warszawa: PTU 2005.

- [32] Dobruch J, A. B, Antoniewicz A, Chłosta P. Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany obserwowane w Polsce w latach 1991-2000. *Urol Pol.* 2001;1:26-30.
- [33] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, i wsp. Guidelines of prostate cancer. EAU, editor. EAU2010.
- [34] Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol.* 1997;79(4):611-4.
- [35] Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Maattanen L, Rannikko S, i wsp. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol.* 2002;41(6):619-26; discussion 26-7.
- [36] Borówka A, Siedlecki P, Demkow T, i wsp. Rak gruczołu krokowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. W: Krzakowski, M. (red), Polska Unia Onkologii, Warszawa 2004.
- [37] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979;17(2):159-63.
- [38] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.
- [39] Wysocki P, Borkowski T. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Onkologia Kliniczna Tom II.* 38:740-788. Via Medica, Gdańsk 2015.
- [40] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, i wsp. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific

- antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;350(22):2239-46.
- [41] Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak R, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2007.
- [42] Memorial Sloan Kettering Institute. Cancer center. [Internet]. 2021. Dostępne z: <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre-op>, 21.02.2021.
- [43] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004;351(2):125-35.
- [44] Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. CA Cancer J Clin. 1999;49(5):264-81.
- [45] Brawer MK, Benson MC, Bostwick DG, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, i wsp. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. Semin Urol Oncol. 1999;17(4):206-21.
- [46] Siu W, Dunn RL, Shah RB, Wei JT. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. J Urol. 2005;174(2):505-9.
- [47] Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. Br J Urol. 1992;69(3):277-81.
- [48] Borówka A, Dobruch J, Antoniewicz AA. Przerzuty raka stercza do kości - objawy, rozpoznanie, patogeneza. Urologia Polska. 2006(59):1.
- [49] Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, i wsp. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given

- prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007;69(6):1095-101.
- [50] Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, i wsp. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*. 2013;111(1):22-9.
- [51] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Loughlin K, Schultz D, Schnall M, i wsp. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology*. 1996;47(4):538-47.
- [52] Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, i wsp. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(1):33-7.
- [53] Eastham JA, Kattan MW, Scardino PT. Nomograms as predictive models. *Semin Urol Oncol*. 2002;20(2):108-15.
- [54] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(10):766-71.
- [55] Underwood W, 3rd, Jackson J, Wei JT, Dunn R, Baker E, Demonner S, i wsp. Racial treatment trends in localized/regional prostate carcinoma: 1992-1999. *Cancer*. 2005;103(3):538-45.
- [56] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, i wsp. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-7.

- [57] Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, i wsp. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781-9.
- [58] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, i wsp. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
- [59] Katz AJ, Kang J. Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front Oncol.* 2014;4:301.
- [60] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, i wsp. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37.
- [61] Mohler JL, Panel NPC. Joint statement by members of the NCCN Prostate Cancer Guidelines Panel. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(11):1310-2.
- [62] Leibel SA, Phillips TL. Textbook of Radiation Oncology, Second Edition, Chapter 45, 988-1000. Elsevier, 2004.
- [63] Porter AT, Blasko JC, Grimm PD, Reddy SM, Ragde H. Brachytherapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 1995;45(3):165-78.
- [64] Barringer BS. Radium in the Treatment of Prostatic Carcinoma. *Ann Surg.* 1924;80(6):881-4.
- [65] Young HH. The Use of Radium and the Punch Operation in Desperate Cases of Enlarged Prostate. *Ann Surg.* 1917;65(5):633-41.
- [66] Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P, Kubaszewska M, Chicheł A. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego. *Urol Pol* 2007;2:5-11.

- [67] Batata MA, Hilaris BS, Whitmore WFJ. Factors affecting tumor control. Brachytherapy Oncology - 1993 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center W: Hilaris BS, Batata MA (red), 1983:65-72. New York, 1993.
- [68] Charyulu KK. Transperineal interstitial implantation of prostate cancer: a new method. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980;6(9):1261-6.
- [69] Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol. 1983;130(2):283-6.
- [70] Bertermann H, Brix F. Ultrasonically guided high-dose rate brachytherapy with 192Ir: technique and preliminary results in locally confined prostate cancer. Brachytherapy HDR and LDR: remote afterloading state-of-the-art Martinez AA, Orton CG, Mould RF, red Nucletron 1990: 281-303. Columbia, 1990.
- [71] Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, i wsp. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(1):81-90.
- [72] Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, i wsp. 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. 2000;48(3):675-81.
- [73] Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(1):61-9.

- [74] Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, i wsp. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):20-32.
- [75] Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, i wsp. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):325-32.
- [76] Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. [Internet]. 2021. Dostępne z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#prostate, 21.02.2021.
- [77] Skowronek J. Brachytherapy in the therapy of prostate cancer - an interesting choice. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(5):407-12.
- [78] Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. *J Contemp Brachytherapy*. 2013;5(1):33-41.
- [79] Waterman FM, Dicker AP. Impact of postimplant edema on V(100) and D(90) in prostate brachytherapy: can implant quality be predicted on day 0? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):610-21.
- [80] Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(1):6-13.
- [81] Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, Krieg R, Roach M, 3rd, Phillips T. 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.* 2000;46(4):851-8.
- [82] Burchardt W, Skowronek J, Łyczek J. Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - alternatywa we wczesnym stopniu zaawansowania. *Przegląd Urologiczny.* 2012;4(74):33-5.
- [83] Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, i wsp. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):667-74.
- [84] Kukiela AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer--Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy.* 2015;14(3):359-65.
- [85] Slosarek K, Bystrzycka J, Fijałkowski M. Real time brachytherapy for prostate cancer - A New challenge for medical physicists. . *Rep Pract Oncol Radiother* 2005;10(5):255-9.
- [86] Fijałkowski M, Białas B, Maciejewski B, wsp. Three-dimensional (3D) Real-time conformal brachytherapy - a novel solution for prostate cancer treatment. Part I. Rationale and method. . *Journal of Oncol.* 2005;55(1):58-65.
- [87] Fijałkowski M BB, Maciejewski B i wsp.: Three-dimensional (3D) real-time conformal brachytherapy – a novel solution for prostate cancer treatment. Part II. A feasibility clinical pilot study. *Nowotwory.* 2005(2):115-21.
- [88] Edgren M, Ekelund AM, Albertsson P, Lundberg LM, Ullen A, Levitt S, i wsp. High dose-rate brachytherapy of prostate cancer utilising Iridium-192 after-loading technique: technical and methodological aspects. *Int J Oncol.* 2006;29(6):1517-24.

- [89] Garbaulet A, Potter A, Mazon JJ, al. e. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy, Chapter 20, 473-480. Brussels, 2002.
- [90] Chicheł A. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - analiza zależności między czynnikami prognostycznymi a parametrami optymalizacyjnymi w obszarze leczonym i narządach krytycznych. Zeszyty Naukowe Wielkopolskiego Centrum Onkologii 2009;6 (3):105-342009.
- [91] Szliszka E. Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17. Przegląd Urologiczny 2013;5(81):4-9.
- [92] Krzakowski M, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, 2013.
- [93] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
- [94] EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent European Urology 2017. p. 618-29.
- [95] Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, i wsp. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol. 2008;63(4):387-95.
- [96] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, i wsp. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016;69(1):16-40.
- [97] Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, Zaucha R, Fijuth J, Słusznia J, i wsp. Zalecenia dotyczące stosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 2015;1(1):1-18.

- [98] Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, i wsp. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):245-53.
- [99] Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R, Members of the IiIDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):e6-e19.
- [100] Urologists and Radiation Oncologists Agree on Some Aspects of Prostate Cancer Treatment but Not on Which Is Best. *AHRQ Public Affairs* 2000(301):427-1364.
- [101] Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):1021-31.
- [102] King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):213-4.
- [103] Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009;91(2):232-6.
- [104] Pellizzon AC, Salvajoli JV, Maia MA, Ferrigno R, Novaes PE, Fogarolli RC, i wsp. Late urinary morbidity with high dose prostate brachytherapy as a boost to conventional external beam radiation therapy for local and locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2004;171(3):1105-8.
- [105] Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, i wsp. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy

- using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2005;74(2):137-48.
- [106] Locks SM. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy (ICRU report 58), Bethesda (1997). The International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU. 1998:35, Illustrations: 20; Tables: 7.
- [107] Maciejewski B. Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyny popromienne. Wydawnictwo Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie. Gliwice, 2007.
- [108] Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;52:457-81.
- [109] Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O, Nakai Y, Isohashi F, Seo Y, i wsp. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: a dose reduction trial. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):114-9.
- [110] Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, i wsp. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1286-92.
- [111] Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, i wsp. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol.* 2012;187(1):109-16.
- [112] Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, i wsp. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):672-8.

- [113] Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R, i wsp. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4):1376-84.
- [114] Ghadjar P, Keller T, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, i wsp. Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. *Brachytherapy.* 2009;8(1):45-51.
- [115] Aluwini S, Busser WM, Alemayehu WG, Boormans JL, Kirkels WJ, Jansen PP, i wsp. Toxicity and quality of life after high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2015;117(2):252-7.
- [116] Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, i wsp. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):927-32.
- [117] Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, i wsp. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol.* 2014;110(2):268-71.
- [118] Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, i wsp. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1889-96.
- [119] Morton G, McGuffin M, Chung HT, Tseng CL, Helou J, Ravi A, i wsp. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk

prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol.* 2020;146:90-6.

[120] Nagore G, Lopez Guerra JL, Krumina E, Lagos M, Ovalles B, Miro A, i wsp. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5Gy fractions. *Radiother Oncol.* 2018;127(2):219-24.

[121] Strouthos I TN, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, Milickovic N, Zamboglou N. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018;126(2):270-7.

[122] Prada PJ, Jimenez I, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy.* 2012;11(2):105-10.

[123] Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Ferri M, Fernandez G, i wsp. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):411-6.

[124] Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2017;124(1):56-60.

[125] Krauss DJ, Ye H, Martinez AA, Mitchell B, Sebastian E, Limbacher A, i wsp. Favorable Preliminary Outcomes for Men With Low- and Intermediate-risk

- Prostate Cancer Treated With 19-Gy Single-fraction High-dose-rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(1):98-106.
- [126] Prada PJ, Ferri M, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Diaz de Cerio I, i wsp. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction of 20.5 Gy for the treatment of localized prostate cancer: Toxicity and 6-year biochemical results. *Brachytherapy.* 2018;17(6):845-51.
- [127] Xu WH, Wang J, Sheng HY, Qu YY, Wang HK, Zhu Y, i wsp. Prognostic implication and functional annotations of Rad50 expression in patients with prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2020;121(5-6):3124-34.
- [128] Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H, Martinez AA, Mitchell B, Sebastian E, i wsp. Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(5):1038-44.
- [129] Grill S, Fallah M, Leach RJ, Thompson IM, Hemminki K, Ankerst DP. A simple-to-use method incorporating genomic markers into prostate cancer risk prediction tools facilitated future validation. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(5):563-73.
- [130] Bostanci Y, Kazzazi A, Djavan B. Laser prostatectomy: holmium laser enucleation and photoselective laser vaporization of the prostate. *Rev Urol.* 2013;15(1):1-10.
- [131] Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, Ye H, Wallace M, Martinez A, i wsp. Outcomes Associated With 3 Treatment Schedules of High-Dose-Rate Brachytherapy Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):657-66.

- [132] Wang, L., i wsp. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004 232(1): 133-9.
- [133] Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002 Feb; 94(4): 987–996.
- [134] Diamand R, External validation of the Briganti nomogram predicting lymph node invasion in patients with intermediate and high-risk prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies: A European multicenter study. *Urol Oncol*, 2020. 94(4):P.987-96
- [135] Xu, M. J., Chen, K. S., Chang, A. J., Lazar, A., Shinohara, K., Cunha, J. A. M., & Hsu, I. C. (2019). Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience. *Brachytherapy*, 18(4), 470-476.
- [136] Yoshida, K., i wsp., High-dose-rate interstitial brachytherapy in combination with androgen deprivation therapy for prostate cancer: are high-risk patients good candidates? *Strahlenther Onkol*, 2014. 190(11): 1015-20.
- [137] Yoshioka, Y., i wsp., High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachytherapy*, 2014. 6(1): 91-8.
- [138] Mendez, L.C., i wsp., Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2018. 17(2):291-297.
- [139] Cox, D.R., Regression models and life tables. *J R Stat Soc*, 1972. B 34:187-220.

- [140] Tselis, N., i wsp., High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol*, 2013. 8:115.
- [141] Patel, S., i wsp., High-dose-rate brachytherapy monotherapy without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy*, 2017. 16(2):299-305.
- [142] Makarewicz R. i wsp., PSA bouncing after brachytherapy HDR and external beam radiation therapy: a study of 121 patients with minimum 5-years follow-up. *J Contemp Brachytherapy*, 2009. 1(2): 92-96.
- [143] Crook, J., M. Marban, D. Bachtelar, HDR Prostate Brachytherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2019. 30:49-60.
- [144] Sanmamed, N., i wsp., Dose to the bladder neck in MRI-guided high-dose-rate prostate brachytherapy: Impact on acute urinary toxicity and health-related quality of life. *Brachytherapy*, 2019. 18(4):477-483.