LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Laimonas Jaruševičius

PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽIO BRACHITERAPIJOS RADIOAKTYVIOJO JODO-125 ŠALTINIAIS KOKYBĖS IR NEPAGEIDAUJAMO POVEIKIO TYRIMAS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (07B)

Kaunas, 2011

Disertacija rengta 2006–2011 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijoje

Mokslinė vadovė

prof. dr. Elona Juozaitytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, biomedicinos mokslai, medicina – 07B)

TURINYS

Turinys 3
Santrumpos 4
Įvadas 6
1. Darbo aktualumas 8
2. Darbo naujumas ir praktinė reikšmė 11
3. Darbo tikslas ir uždaviniai 12
4. Literatūros apžvalga 13
4.1. Priešinės liaukos brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais metodika 13
4.2. Dozimetrijos parametrų po implantacijos sąsajos su ligos kontrole 21
4.3. Nepageidaujamas brachiterapijos Jodu-125 poveikis 29
4.3.1. Šlapinimosi sutrikimai 29
4.3.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas 31
4.3.3. Erekcijos sutrikimai 34
5. Tyrimo medžiaga ir metodai 36
5.1. Tiriamųjų kontingentas 36
5.2. Dozimetrinių parametrų operacijos metu ir po implantacijos analizė 37
5.3. Laisvų ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybės palyginimas 38
5.4. Nepageidaujamo brachiterapijos Jodu-125 poveikio vertinimas 40
5.4.1. Šlapinimosi sutrikimai 41
5.4.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas 41
5.4.3. Erekcijos sutrikimai 41
5.5. Statistinės rezultatų analizės metodai 41
6. Rezultatai 43
6.1. Brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais kokybės vertinimas 43
6.2. Dviejų Jodo-125 šaltinių implantavimo metodų palyginimas 47
6.3. Dozimetrijos po implantacijos atlikimo laiko įtaka implantacijos rezultatų vertinimui 54
6.4. Nepageidaujamas priešinės liaukos vėžio gydymo Jodo-125 šaltiniais poveikis 56
6.4.1. Šlapinimosi sutrikimai 58
6.4.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas 61
6.4.3. Erekcijos sutrikimai 63
Rezultatų aptarimas 69
Išvados 82
Praktinės rekomendacijos 83
Bibliografijos sąrašas 84
Publikacijos disertacijos tema 95
Priedai 97

SANTRUMPOS

ASTRO	Amerikos spindulinės terapijos sąjunga (angl. *American Society for Radiation Oncology*)
ABS	Amerikos brachiterapijos draugija (angl. *American brachytherapy society, ABS*)
MRT	magnetinio rezonanso tomografija
Brachiterapija	spindulinės terapijos būdas, kai švitinama gama, neutronų arba beta spinduliuote, uždarajam jonizuojamosios spinduliuotės šaltiniui arba jų grupei esant mažu (kelių centimetrų) atstumu nuo švitinamo žmogaus kūno arba pačiame kūne
Ci	kiuris – radioaktyvumo vienetas
Jodas-125	radioaktyvusis Jodo-125 izotopas, naudojamas atliekant priešinės liaukos brachiterapiją (angl. *I-125*)
D90	dozė (Gy), kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio
D50	dozė (Gy), kuria apšvitinama 50 proc. priešinės liaukos tūrio
D_u90	dozė (Gy), kuria apšvitinama 90 proc. šlaplės tūrio
D_u30	dozė (Gy), kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio
D_u10	dozė (Gy), kuria apšvitinama 10 proc. šlaplės tūrio
EAU	Europos urologų draugija
EORTC	Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)
ESTRO	Europos spindulinės terapijos sąjunga (angl. *European Society for Radiation Oncology*)
Gy	grėjus – sugertos (absorbuotos) jonizuojamojo spinduliavimo energijos matavimo vienetas, lygus vienam džauliui energijos, sugertos vieno medžiagos kilogramo
HI	homogeniškumo indeksas – priešinės liaukos tūrio dalis (proc.), kuriai tenka nuo 100 iki 150 procentų paskirtosios dozės
KT	kompiuterinė tomografija
PSA	specifinis priešinės liaukos antigenas (angl. *Prostate specific antigen, PSA*)
Paladis-103	radioaktyvusis Paladžio-103 izotopas, naudojamas atliekant priešinės liaukos brachiterapiją (angl. *Pd-103*)
RTOG	JAV nacionalinio vėžio instituto navikų spindulinio gydymo tyrimus koordinuojanti organizacija (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*)

TEFR 5	Tarptautinis erekcijos funkcijos rodiklis (TEFR-5, angl. *International Index of Erectile Function, IIEF–5*)
TPSS	Tarptautinė prostatos simptomų skalė (angl. *International Prostate Symptom Score, IPSS*)
TRUG	transrektinis ultragarsinis tyrimas
V100	priešinės liaukos tūrio dalis (proc.), kuri apšvitinama 100 proc. paskirtosios dozės
V150	priešinės liaukos tūrio dalis (proc.), kuri apšvitinama 150 proc. paskirtosios dozės
V200	priešinės liaukos tūrio dalis (proc.), kuri apšvitinama 200 proc. paskirtosios dozės
V_R100	tiesiosios žarnos tūris, kuris apšvitinamas 100 proc. paskirtosios dozės

ĮVADAS

Onkologinės ligos tampa prioritetine sveikatos problema dėl didėjančio sergamumo ir antros vietos mirčių priežasčių struktūroje. Priešinės liaukos vėžys – tai dažniausia vyrų onkologinė liga, kurios pirmavimą tarp kitų onkologinių ligų nulėmė Lietuvoje vykdoma ankstyvosios diagnostikos programa.

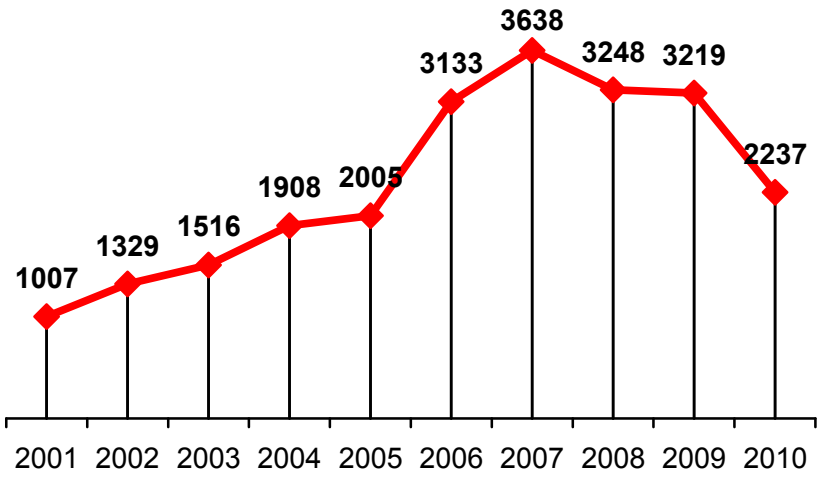
Skirtingai nuo kitų onkologinių ligų, priešinės liaukos vėžys pasižymi sąlyginai lėta eiga ir pakankamai gerais gydymo rezultatais. Priešinės liaukos navikų gydymo metodų įvairovė ir panašus jų efektyvumas sudaro unikalias sąlygas pačiam pacientui aktyviai dalyvauti renkantis gydymo būdą. Pasirinkimą dažniausiai nulemia prognozuojami gydymo rezultatai ir tikėtinas nepageidaujamas poveikis. Anksti diagnozavus priešinės liaukos vėžį, pacientui gali būti pasiūlyti įvairūs gydymo metodai, pradedant radikalia prostatektomija ir baigiant įvairiais spindulinės terapijos būdais. Tobulėjant nuotolinei spindulinei terapijai, atsiranda galimybių tiksliau apšvitinti priešinę liauką ir tausoti greta esančius organus, tačiau gydymas užtrunka ilgiau nei 7 savaites. Ilga gydymo trukmė – tai pagrindinis šio metodo trūkumas. Todėl brachiterapijos įdiegimas ir sukaupta patirtis atvėrė naujas priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų gydymo galimybes. Brachiterapija (graik. *brachy* – „trumpas“) – tai spindulinės terapijos būdas, kai jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniai implantuojami į žmogaus kūną, siekiant sunaikinti naviką. Kauno medicinos universiteto klinikų Onkologijos klinikos spindulinės terapijos skyriuje 2007 m. šiuo metodu buvo pradėti gydyti pirmieji Baltijos šalyse priešinės liaukos vėžiu sergantys pacientai, kuriems buvo implantuoti radioaktyviojo Jodo-125 šaltiniai. Literatūros duomenimis, tai vienas iš efektyviausių ankstyvo priešinės liaukos vėžio gydymo metodų. Implantuoti priešinėje liaukoje radioaktyviojo Jodo-125 šaltiniai, skleisdami jonizuojančiąją spinduliuotę, sunaikina navikines ląsteles. Šio gydymo metodo privalumai – gera ligos kontrolė, minimali intervencija į žmogaus organizmą, trumpas pacientų hospitalizavimas, mažesnė komplikacijų galimybė. Kadangi gydymo metodų pasirinkimą lemia žinios apie jų efektyvumą ir nepageidaujamą poveikį, spindulinio gydymo sukeliamo nepageidaujamo poveikio tyrimas yra vienas iš pirmaeilių uždavinių. Nepageidaujamas poveikis yra susijęs su radioaktyviųjų šaltinių implantavimo kokybe. Spindulinės terapijos kokybės vertinimas yra labai sudėtingas. Jodo-125 šaltiniai gali būti implantuojami įvairiais būdais. Laisvų šaltinių metodas leidžia labai lanksčiai parinkti šaltinio padėtį priešinėje liaukoje, taip užtikrinant gerą priešinės liaukos apšvitą. Pagrindinis laisvų šaltinių metodo trūkumas – šaltinių migracijos priešinėje liaukoje ir už priešinės liaukos ribų galimybė. Šio trūkumo neturi į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimo metodas – šaltiniai tarpusavyje sutvir-

tinami biopolimerinėmis jungtimis. Tačiau fiksuotas atstumas tarp šaltinių sunkina dozimetrinį gydymo planavimą. Tobulėjant technologijoms, atsirado galimybė implantacijos procedūros metu suformuoti reikiamo ilgio šaltinių grandinėlę su skirtingais atstumais tarp šaltinių. Ši nauja metodika leidžia suderinti tiek laisvų, tiek ir klasikinių sujungtų šaltinių implantavimo metodikų privalumus, kartu išvengiant laisviems šaltiniams būdingos migracijos. Literatūroje diskutuojama dėl laisvų ir sujungtų į grandinėlę šaltinių dozimetrinių parametrų skirtumų, tačiau labai nedaug publikacijų apie skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių implantavimo kokybę. Disertaciniame darbe palyginta laisvų ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybės skirtumai.

Pasitelkus šiuolaikines technologijas, vertinant dozimetrinius parametrus ir kruopščiai analizuojant savo darbo rezultatus, galima pateikti rekomendacijas priešinės liaukos vėžio brachiterapijos kokybei užtikrinti. Įdiegiant naują gydymo metodą, labai svarbu išanalizuoti vadinamąją „mokymosi kreivę“, kuri atspindi medicinos personalo įgudimą atlikti procedūras. Taip galima patvirtinti teiginį, kad kiekviena procedūra ar operacija gali būti kokybiškai atliekama tik tuose centruose, kuriuose sukaupta patirtis, gydomas pakankamai didelis pacientų skaičius ir užtikrinta kokybės kontrolė.

1. DARBO AKTUALUMAS

Priešinės liaukos vėžys – tai viena dažniausių vyrų onkologinių ligų. Per metus pasaulyje diagnozuojamas beveik milijonas naujų susirgimų priešinės liaukos vėžiu. Skirtingose šalyse šis rodiklis labai nevienodas. 2008 metais jis svyravo nuo 102,4 susirgimų 100 000 gyventojų Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje iki 4,1 susirgimo 100 000 gyventojų Pietų ir Centrinėje Azijoje [1]. Keletą dešimtmečių pastebimas sergamumo priešinės liaukos vėžiu didėjimas dėl plataus ankstyvos diagnostikos programų įdiegimo daugiausia išsivysčiusiose pasaulio šalyse, taip pat ir Lietuvoje. Sergamumas priešinės liaukos vėžiu Lietuvoje padidėjo daugiau nei du kartus – nuo 61,2 2001 metais iki 125,1 atvejo 100 000 gyventojų 2005 metais. Didžiausias sergamumas Lietuvoje buvo nustatytas 2007 metais, kai diagnozuota 3638 naujų susirgimų priešinės liaukos vėžiu. Ankstyvosios priešinės liaukos vėžio diagnostikos programa pradėta įgyvendinti 2005 metais. Vykstant šiai programai, priešinės liaukos vėžio epidemiologinė situacija Lietuvoje pasikeitė – nuo didelio susirgimų skaičiaus augimo iki mažėjimo tendencijos, kuri pastebima pastaraisiais metais. Sergamumas priešinės liaukos vėžiu pradėjo mažėti, tačiau ši liga išlieka dažniausiu Lietuvos vyrų onkologinių ligų ir reikšminga visuomenės sveikatos problema (1.1 pav.).



1.1 pav. *Sergamumas priešinės liaukos vėžiu Lietuvoje*

Vis daugiau priešinės liaukos vėžio atvejų yra diagnozuojama ankstyvų stadijų, kai pacientą galima išgydyti taikant vieną iš lokalaus gydymo metodų – prostatektomiją, išorinę spindulinę terapiją ar brachiterapiją. 2008 metais atlikta sisteminė atsitiktinių imčių ir stebėjimo klinikinių tyrimų apžvalga

nenustatė akivaizdžių efektyvumo skirtumų tarp šių gydymo metodų [2]. Todėl mokslininkų dėmesys sukoncentruotas į nepageidaujamo poveikio tyrinėjimus. Priešinės liaukos Vėžio baigties tyrimas (angl. *Prostate Cancer Outcome Study*) palygino skirtingų gydymo metodų sukeliamą nepageidaujamą poveikį. Šlapimo nelaikymas daugiau nei kartą per dieną buvo dažnesnis po radikalios prostatektomijos (35 proc.) nei po išorinės spindulinės terapijos (12 proc.). Padažnėjęs primygtinis tuštinimasis dažnesnis po spindulinės terapijos (3 proc.) nei po radikalios prostatektomijos (1 proc.). Erektilinės funkcijos sutrikimai dažnesni po operacijos (58 proc.) nei po spindulinio (43 proc.) priešinės liaukos vėžio gydymo [3]. Šių tyrimų išvados buvo panašios – nepakanka duomenų, įrodančių vieno iš radikalaus priešinės liaukos vėžio gydymo metodo pranašumą. Brachiterapija tobulėja taikant naujas Jodo-125 šaltinių implantavimo metodikas. Dažniausiai gydymo įstaigoje dirbama panaudojant vieną šaltinių implantavimo metodą. Norint palyginti kelis šaltinių implantavimo metodus, tenka analizuoti skirtingų centrų duomenis. Vienas po kito įdiegti nauji šaltinių implantavimo metodai mums sudarė unikalias galimybes šiame darbe palyginti du Jodo-125 šaltinių implantavimo metodus. Brachiterapijai tampant populiariu neišplitusių priešinės liaukos piktybinių navikų gydymo būdu [4], šio metodo tyrinėjimai yra laiku ir aktualūs. Disertaciniame darbe yra lyginami laisvų ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų Jodo-125 šaltinių implantacijos kokybės skirtumai, tai suteikia darbui novatoriškumo ir yra aktualu šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje.

Kadangi nuo šaltinių implantavimo kokybės priklauso galintis pasireikšti nepageidaujamas poveikis, analizavome mūsų stebėtų pacientų šlapinimosi, erekcijos sutrikimus, tiesiosios žarnos pažeidimą, bandydami rasti sąsajas su dozimetriniais parametrais ir nustatyti nepageidaujamo poveikio atsiradimo laiką po šaltinių implantavimo. Po priešinės liaukos brachiterapijos implantuojant Jodo-125 šaltinius, komplikacijos yra retesnės nei po radikaliosios prostatektomijos ar nuotolinės spindulinės terapijos. Po brachiterapijos dauguma pacientų patiria šlapinimosi sutrikimų: sudirginimo ir obstrukcijos simptomų. Įvairaus laipsnio šlapinimosi sutrikimų dažniausiai atsiranda 0–6 mėn. po implantacijos. Literatūros duomenimis, ūminių šlapinimosi sutrikimų pikas būna po implantavimo praėjus 1 mėn. Šlapinimosi sutrikimai, buvę iškart po implantavimo, paprastai išnyksta po vienerių metų. Laikinas šlapinimosi sutrikimų paūmėjimas per penkerius metus būna pusei gydytų pacientų. Antroji šlapinimosi sutrikimų banga (mažiau ryški nei pirmoji) prasideda po 1–2 mėn., kai būna išspinduliuota didžioji dalis jonizuojančiosios spinduliuotės. Šlapinimosi sutrikimų priežastis – spindulinis šlaplės, šlapimo pūslės gleivinės ir šlaplės sfinkterių pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimai dažniausiai būna nedideli, tačiau 1–20 proc. pacientų atsiranda

sunkesnių spindulinių komplikacijų. Daugelyje literatūros šaltinių aprašomas labai nedidelis šlapimo nelaikymo procentas.

Tiesiosios žarnos spindulinės komplikacijos po Jodo-125 šaltinių implantavimo į priešinę liauką yra retos: nedidelis kraujavimas ar proktitas būna iki 10 proc. pacientų, o tiesiosios žarnos fistulių atsiranda ypač retai. Po brachiterapijos erekcijos sutrikimų pasitaiko retai, tačiau literatūros duomenys šiuo klausimu yra prieštaringi.

Analizuojant gydymo rezultatus, po implantacijos praėjus vienam mėnesiui, atliekama poimplantinė dozimetrija. Atliekama priešinės liaukos kompiuterinė tomografija ir, rekonstravus gautus vaizdus, kompiuterinėje gydymo planavimo sistemoje iš naujo įvertinami dozimetriniai parametrai (D90, V100, šlaplės D_u30, tiesiosios žarnos V_R100 ir kt.). JAV brachiterapijos draugija (angl. *American brachytherapy society,* ABS) rekomenduoja dozimetriją po implantacijos atlikti visiems pacientams, kuriems atliekama transperininė brachiterapija naudojant pastovius jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinius. Atliekant dozimetriją aptiktos sisteminės implantacijos klaidos koreguojamos, gydant kitus pacientus.

Naujų Jodo-125 šaltinių implantavimo metodikų įdiegimas ir pacientų stebėsena sudarė objektyvias prielaidas palyginti kelių implantavimo metodikų skirtumus ir šiame darbe išanalizuoti nepageidaujamą gydymo poveikį ir jo ryšį su implantavimo kokybe. Šiame darbe analizuojami brachiterapijos privalumai ir trūkumai bei atitikimas rekomenduojamiems gydymo standartams.

2. DARBO NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ

Įdiegus priešinės liaukos vėžio brachiterapiją, Lietuvoje pirmą kartą analizuojama implantacijos kokybės ir su tuo susijusio gydymo nepageidaujamo poveikio problemos. Jodo-125 šaltinių panaudojimas priešinės liaukos vėžiui gydyti tampa labai populiariu metodu pasaulyje, bet moksliniai implantacijos kokybės aspektai išlieka aktualūs ir šiuolaikiški. Priešinės liaukos vėžio brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais įdiegimas – tai naujovė, pareikalavusi kruopštaus daugelio skirtingų specialistų komandos darbo. Literatūroje išlieka dar neatsakytų klausimų – kokia šaltinių implantavimo metodika yra geriausia ir kaip šaltinių implantacijos kokybė susijusi su nepageidaujamu jonizuojančiosios spinduliuotės poveikiu. Įvairiuose priešinės liaukos vėžį gydančiuose centruose dažniausiai įdiegiama viena metodika, todėl moksliniu požiūriu nepavyksta įvertinti įvairių šaltinių implantavimo metodų privalumų ir trūkumų. Šis darbas yra novatoriškas todėl, kad buvo palyginti du Jodo-125 šaltinių implantavimo metodai – naudojant laisvus šaltinius ar skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtus šaltinius ir išanalizuota „mokymosi kreivė“, atsirandanti įdiegiant vieną ar kitą gydymo būdą. Literatūroje nagrinėjama „sujungtų į grandinėlę šaltinių“ metodika, bet yra tik pavienių publikacijų apie naują metodą – skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių implantavimą, kuris analizuojamas šiame retrospektyviajame moksliniame tyrime. Pirmą kartą Lietuvoje keliamas klausimas dėl dozimetrijos po implantacijos būtinumo ir analizuojama, kada geriausia ją atlikti. Nors pacientų stebėjimo laikas nėra ilgas, kruopščiai analizuojant nepageidaujamą poveikį po radioaktyviųjų šaltinių implantacijos, pateiktos konkrečios praktinės rekomendacijos, kurios bus naudingos priešinės liaukos vėžį gydantiems centrams, siekiant užtikrinti gydymo kokybę.

3. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

- Išanalizuoti priešinės liaukos vėžiu sergančių pacientų, 2007–2010 metais gydytų brachiterapija, radioaktyviojo Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybę ir nepageidaujamą poveikį.

Tyrimo uždaviniai:

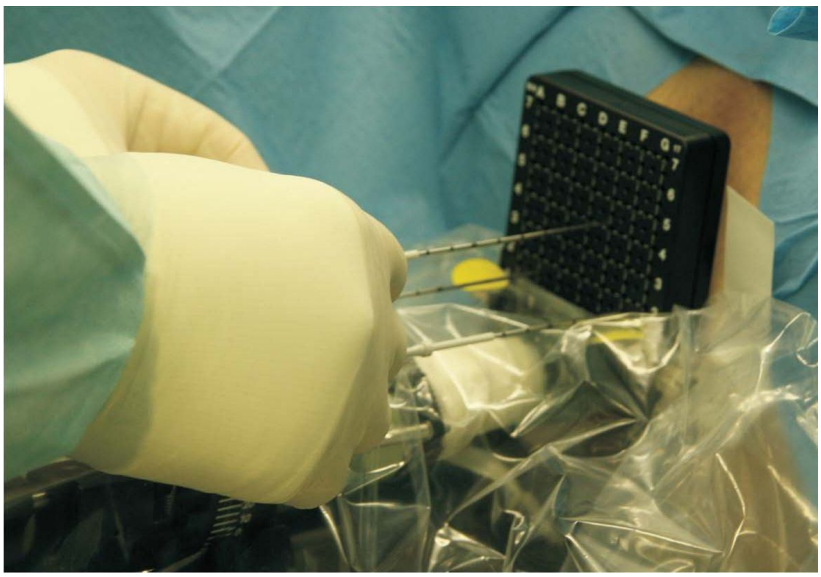
1. Nustatyti laisvų ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybės skirtumus gydant priešinės liaukos vėžį.
2. Nustatyti dozimetrijos po implantacijos atlikimo laiko įtaką implantacijos rezultatų vertinimui.
3. Įvertinti su priešinės liaukos vėžio gydymu Jodo-125 šaltiniais susijusius šlapinimosi sutrikimus.
4. Išanalizuoti erekcijos sutrikimus ir juos sukeliančius veiksnius po Jodo-125 šaltinių implantavimo.
5. Nustatyti kraujavimo iš tiesiosios žarnos dažnio sąsajas su klinikiniais ir dozimetriniais parametrais.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. Priešinės liaukos brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais metodika

Priešinės liaukos brachiterapija – tai naviko gydymas jonizuojančiąja spinduliuote, kai jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniai implantuojami priešinėje liaukoje. Palyginti su nuotoline spinduline terapija, brachiterapijos dozė navike būna didesnė, o aplinkiniai audiniai apšvitinami mažiau. Todėl, taikant brachiterapiją, navikui galima skirti didesnę dozę nei gydant nuotolinės spindulinės terapijos būdu. Nuotolinės spindulinės terapijos metu skiriama 70–80 Gy dozė, o, taikant brachiterapiją Jodo-125 šaltiniais, priešinė liauka apšvitinama 100–120 Gy doze. Fizikinės dozės yra didesnės – 140–180 Gy, tačiau įprastiniam frakcionavimui biologiškai lygiavertės dozės yra mažesnės [5, 6]. 1901 m. Pierre Curie pirmasis į sergančiojo prostatos vėžiu šlaplėje įkišo radioaktyviojo radžio vielą, vėliau radžio šaltinis patalpintas šlaplėje esančiame kateteryje. 1917 m. Barringer pirmą kartą priešinę liauką subadė radžio adatomis. Nors buvo nustatyta, kad navikas sumažėjo, tačiau dėl nekokybiškos dozimetrijos tolimieji gydymo rezultatai nebuvo geri. 1972 m. jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniai į priešinę liauką buvo pradėti implantuoti atviros retropubinės operacijos metu [7]. W. H.Whitmore ir kt. Memorial Sloan-Kettering vėžio centre (JAV) atviros retropubinės operacijos metu pašalinę sritinius dubens limfmazgius ir chirurginiu būdu mobilizavę priešinę liauką, rankomis į priešinę liauką implantuodavo Jodo-125 šaltinius. Po retropubinės Jodo-125 šaltinių implantacijos gydymo rezultatai nebuvo geri: navikas lokaliai dažnai ataugdavo [8-10]. Nepatenkinami gydymo rezultatai aiškinami tuo, kad, adatų dūrimą kontroliuojant tik rankomis ir akimis, neįmanoma tolygiai implantuoti jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinių, todėl ne visas navikas būdavo tolygiai apšvitinamas reikiama doze [10, 11]. Retropubinis Jodo-125 šaltinių implantavimo metodas buvo taikomas beveik 20 metų (iki 1997 m.). Naujos galimybės tiksliai implantuoti į priešinę liauką jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinius atsirado, kai į klinikinę praktiką buvo įdiegtas rektinio ultragarso metodas. 1983 m. buvo pradėtas Jodo-125 jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinių implantavimas į priešinę liauką per tarpvietę, spinduliuotės šaltinių padėtį kontroliuojant rektiniu ultragarsu. Vėliau sukurtos trimačio kompiuterinio brachiterapijos planavimo programos, pradėta taikyti dozimetrija po implantacijos. Šiandien naudojamos kelios transperininės brachiterapijos planavimo ir gydymo realizavimo metodikos: planavimas prieš implantavimą (angl. *preplaning*) ir planavimas implantavimo metu (ang. *real time planning*), implantuojami laisvi arba sujungti į grandinėles šaltiniai. Planuojant implan-

tavimą, 2–4 savaites prieš implantavimo procedūrą pacientui, gulinčiam litotominėje padėtyje ant operacinio stalo (tokioje pat padėtyje, kai bus atliekamas implantavimas), transrektiniu ultragarso aparatu kas 5 mm skenuojami priešinės liaukos vaizdai (nuo jos pagrindo iki viršūnės). Šie vaizdai perkeliami į brachiterapijos planavimo kompiuterį, kur sukuriamas brachiterapijos planas. Jame nustatomas adatų skaičius, padėtis, šaltinių skaičius ir padėtis kiekvienoje adatoje. Jonizuojančiosios spinduliuotės šaltiniai implantavimo dieną sudedami į adatas ir implantuojami į priešinę liauką. Implantavimo metu pacientas guldomas tokioje pat padėtyje, kaip pirmojo ultragarsinio tyrimo metu, tačiau kartais tokia pati paciento padėtis yra negalima. Priešinės liaukos padėtis ir forma, praėjus kelioms savaitėms po planavimo, gali pakisti, todėl sumažėja tikimybė, kad dozimetrijos rezultatai bus tokie patys, kaip pradiniame plane. Todėl dozimetrijos po implantacijos metu dozės pasiskirstymas ir dozimetrijos parametrai ne visuomet būna patenkinami. Šio trūkumo neturi planavimas šaltinių implantavimo metu, nors šaltinių implantavimo procedūra gali trukti ilgiau nei planuojant iš anksto. Šis metodas nuo išankstinio planavimo skiriasi tuo, kad planavimas ir gydymas atliekami vieną dieną. Prieš brachiterapiją endorektiniu ultragarsu išmatuojamas priešinės liaukos tūris. Remiantis išmatuotu tūriu, parinkus sėklų aktyvumą ir skaičių (pagal nomogramas), šios yra užsakomos ir pristatomos numatytą brachiterapijos dieną. Brachiterapijos procedūra atliekama bendrosios anestezijos sąlygomis. Išvalius žarnyną, pacientas ant operacinio stalo guldomas litotominėje padėtyje, kiek įmanoma aukščiau iškeltomis kojomis (tai leidžia priešinės liaukos priekinę dalį, kuri slepiasi už gaktikaulio šakų ir sąvaržos, padaryti prieinamą įdurti adatas, ypač didelių priešinių liaukų atvejais). Prie specialios fiksavimo sistemos pritvirtintas ultragarso daviklis dedamas į tiesiąją žarną. Atliekamas ultragarsinis priešinės liaukos skenavimas kas 5 mm nuo pagrindo iki viršūnės. Kiekviename vaizde apibrėžiama priešinė liauka, šlaplė ir tiesioji žarna. Vaizdai perkeliami į planavimo sistemą, kur sukuriamas gydymo planas, o jame numatomos optimalios periferinių ir centrinių adatų vietos, šaltinių skaičius ir padėtis. Planuojamas toks šaltinių skaičius, kad 90 proc. priešinės liaukos tūrio (D90) būtų apšvitinama 160 Gy doze, be to, izodozinis pasiskirstymas priešinėje liaukoje turi būti homogeniškas, o dozė turi apimti 5 mm atstumu nuo priešinės liaukos nutolusius audinius. Pagal dozės ir tūrio histogramas atsižvelgiama į šlaplės ir tiesiosios žarnos apšvitinimą. 30 proc. šlaplės tūrio (D_u30) turi būti apšvitinama ne didesne nei 200 Gy doze, o 100 proc. doze turi būti apšvitinama ne daugiau kaip 0,5 cm^3 tiesiosios žarnos tūrio (V_R100). Sukūrus optimalų planą, į priešinę liauką per tarpvietę įduriamos adatos (4.1.1 pav.).

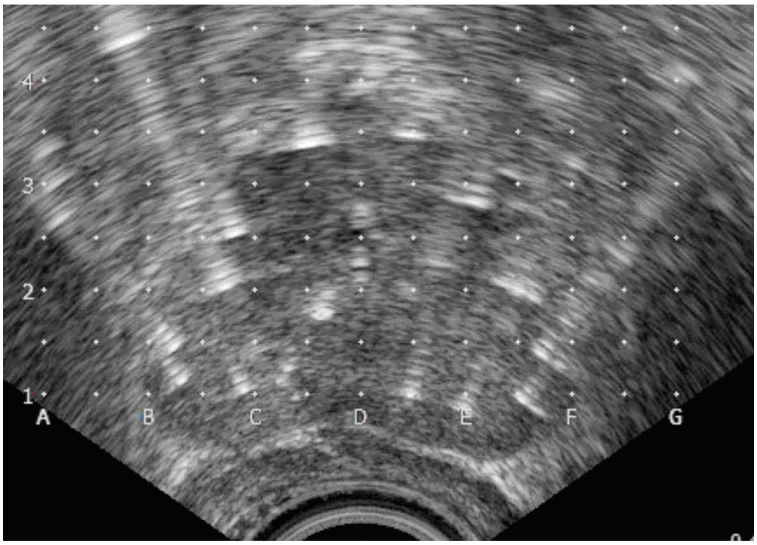


4.1.1 pav. *Ultragarso daviklis pritvirtintas prie adatas nukreipiančio fiksuoto įrenginio (Adatų įdūrima)*

Ultragarsu suradus plačiausią priešinės liaukos vietą, adata duriama tol, kol ši pasimato ultragarsiniame vaizde. Jei jos padėties nereikia koreguoti, duriama kita adata. Adatos duriamos per specialaus kreipiklio perforuoto rėmelio angas, kurio koordinatės sutampa su ultragarsinio aparato ekrane ir planavimo kompiuteryje esančiomis koordinatėmis. Pirmiausia duriamos priekyje ir šone esančios adatos. Šios adatos vadinamos fiksuojamosiomis, nes neleidžia priešinei liaukai pasislinkti į kurią nors pusę. Periferinės adatos nuo priešinės liaukos plačiausios vietos turi būti nutolusios 1–2 mm, nes turi būti apšvitinami audiniai, esantys šalia priešinės liaukos 5 mm atstumu (4.1.2 pav. ir 4.1.3 pav.).



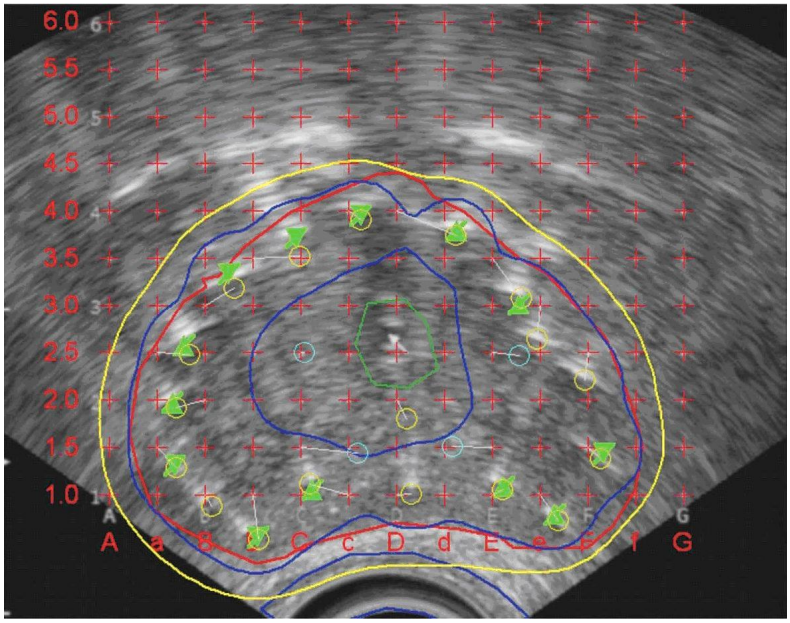
4.1.2 pav. *Į piešinę liauką subestos periferinės adatos*



4.1.3 pav. *Į piešinę liauką subestos periferinės adatos (skersinis ultragarsinis vaizdas)*

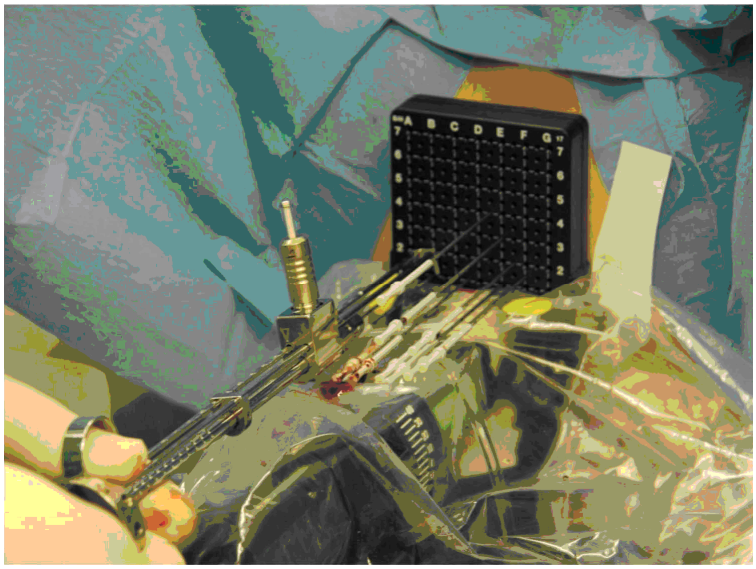
Didelis dėmesys skiriamas adatoms, esančioms priešinės liaukos užpakalinėje sienoje, nes būtent čia dažniausiai būna navikas. Subedus periferines adatas, ultragarsu dar kartą skenuojama priešinė liauka. Nauji vaizdai sutapatinami su planu ir planavimo sistemoje koreguojamas priešinės liaukos

kontūras, nes priešinės liaukos tūris ir forma pakinta (dėl edemos priešinė liauka padidėja, o, bedant adatas, deformuojasi). Atsižvelgiant į pakitusį priešinės liaukos tūrį ir formą, dar kartą koreguojamas dozimetrijos planas (4.1.4 pav.).



4.1.4 pav. *Kompiuterinis brachiterapijos planavimas (skersinis ultragarsinis vaizdas)*

Konstatavus, kad izodozinis pasiskirstymas geras, per adatas Jodo-125 šaltiniai implantuojami į priešinę liauką (4.1.5 pav.).

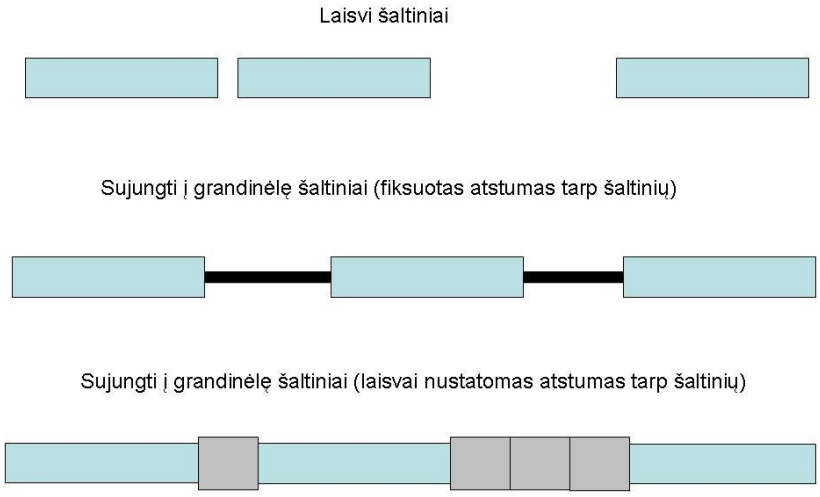


4.1.5 pav. *Jodo-125 šaltinių* implantavimas *priešinėje liaukoje, naudojant MICK aplikatorių*

Perjungus ultragarsinio aparato daviklį į sagitalinę projekciją, kiekviena adata duriama iki pasiekia pagal planą numatytą pirmojo šaltinio vietą ir šaltinis ar sujungtų šaltinių grandinėlė įstumiami į priešinę liauką. Pirmiausia šaltiniai implantuojami viršutinėse adatose, nes, pradėjus implantuoti nuo apatinių, ultragarsinis vaizdas gali tapti neryškus ir sunkiai įžiūrimas. Periferinėje priešinės liaukos dalyje implantavus visus Jodo-125 šaltinius, atsižvelgiant į realią šaltinių vietą priešinėje liaukoje (implantavus kiekvieną šaltinį, šio vieta planavimo sistemoje pažymima realaus ultragarsinio vaizdo plane), dar kartą koreguojamas planas: vidinių adatų buvimo vieta, tikslus šaltinių skaičius ir padėtis. Svarbiausi dozimetriniai parametrai, planuojant brachiterapiją, yra priešinės liaukos D90 (dozė, kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio), priešinės liaukos V100 (priešinės liaukos tūris dalis, kuri apšvitinamas visa (100 proc.) paskirtąja doze), šlaplės D_u30 (dozė, kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio) ir tiesiosios žarnos V_R100 (tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas visa (100 proc.) doze). Konstatavus, kad izodozinis pasiskirstymas geras ir geri dozimetrijos parametrai (pakankama dozė priešinėje liaukoje (D90, V100) ir ne per didelė dozė šlaplėje (D_u30) ir tiesiojoje žarnoje (V_R100), subedamos vidinės adatos. Plane numatytose vietose per šias adatas taip pat implantuojami radioaktyvieji šaltiniai. Atsižvelgiant į priešinės liaukos dydį, į priešinę liauką dažniausiai įduriama 15–30 adatų ir implantuojama 50–100 0,25–0,40 mCi aktyvumo Jodo-125

šaltinių, kurių bendras aktyvumas būna 25–50 mCi. 75–80 proc. šaltinių implantuojama per periferines adatas, 15–20 proc. – per centrines. Baigus procedūrą, tarpvietėje dedamas tvarstis ir pacientas vežamas į skyrių. Kitos dienos rytą iš šlapimo pūslės ištraukiamas Foley kateteris ir pacientas išrašomas iš stacionaro. Po Jodo-125 šaltinių implantavimo praėjus 1 mėn., kompiuterinės tomografijos vaizduose (į šlapimo pūslę įkišamas Foley kateteris, skenuojama kas 2,5 mm) atliekama dozimetrija. Šio metodo (planavimo šaltinių implantacijos metu) privalumas, palyginti su planavimu prieš implantaciją, yra geresnis dozės pasiskirstymas (didesnė paskirta D90 dozė), nustatomas dozimetrijos po implantacijos metu, nes implantacijos metu planuojama realiame, gyvame vaizde ir atsižvelgiama į priešinės liaukos formos ir tūrio pokyčius. Planuojant prieš brachiterapiją, dozimetrijos po implantacijos parametrai būna blogesni, nes priešinės liaukos tūris ir forma implantavimo metu būna kitokie nei planuojant vieną mėn. prieš (priešinė liauka padidėja nuo 2 iki 30 proc., mediana – 10 proc.), priešinė liauka deformuojama dėl adatų bedimo, paciento guldymo padėtis būna kitokia. Todėl šaltinių pasiskirstymas priešinėje liaukoje nebebūna pritaikytas prie pakitusios liaukos anatomijos. Neigiama planavimo šaltinių implantacijos metu savybė – ilgiau trunka implantavimo procedūra (2–4 val.), palyginti su planavimu prieš implantavimą. Svarbiausias gerų dozimetrijos po implantacijos rezultatų (kokybiško implantavimo) predikcinis veiksnys yra brachiterapiją atliekančių gydytojų patirtis. Nors šiuo metu įranga transperininei brachiterapijai yra pakankamai tobula, dozės pasiskirstymas po brachiterapijos pastoviais implantais būna geras – didelė dozė priešinėje liaukoje ir maža gretimuose organuose (tiesiojoje žarnoje, šlaplėje ir šlapimo pūslėje), vis ieškoma būdų, kaip dar pagerinti implantacijos kokybę.

Egzistuoja du pagrindiniai radioaktyviųjų šaltinių implantavimo metodai – laisvų, nesujungtų šaltinių implantavimas ir į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimas. Laisvų šaltinių metodas leidžia labai lanksčiai parinkti šaltinio padėtį priešinėje liaukoje, taip užtikrinant gerą priešinės liaukos apšvitą. Pagrindinis laisvų šaltinių metodo trūkumas – šaltinių migracijos priešinėje liaukoje ir už priešinės liaukos ribų galimybė. Literatūroje nurodomas šaltinių migracijos už priešinės liaukos ribų dažnis siekia 0,7–55 proc. pacientų [12,13,14]. Šio trūkumo neturi į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimo metodas – šaltiniai tarpusavyje sutvirtinami biopolimerinėmis jungtimis. Tačiau fiksuotas atstumas tarp šaltinių sunkina dozimetrinį gydymo planavimą. Tobulėjant technologijoms, atsirado galimybė implantacijos procedūros metu suformuoti reikiamo ilgio šaltinių grandinėlę su skirtingais atstumais tarp šaltinių. Ši nauja metodika leidžia suderinti tiek laisvų, tiek ir klasikinių sujungtų šaltinių implantavimo metodikų privalumus, kartu išvengiant laisviems šaltiniams būdingos migracijos (4.1.6 pav.).

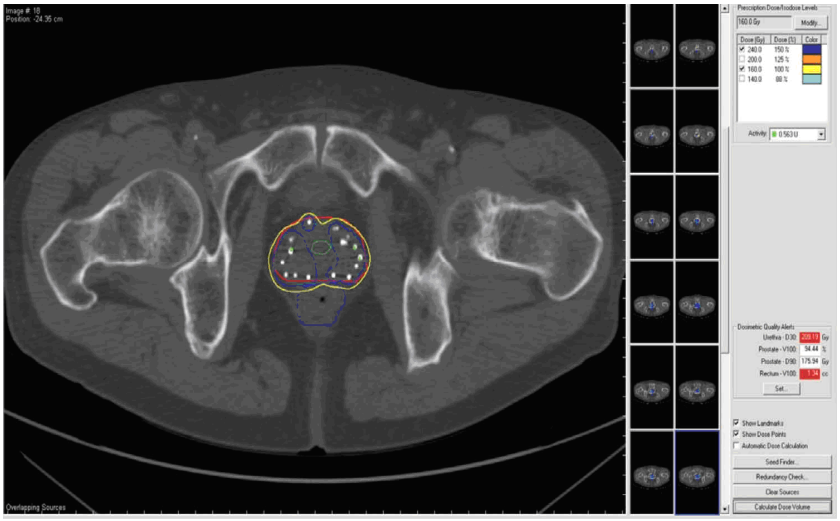


4.1.6 pav. *Radioaktyviųjų šaltinių implantavimo metodų schema*

Priešinės liaukos brachiterapijai pastoviais implantais naudojami Jodo-125 ir Paladžio-103 izotopai. Abu šie izotopai turi panašią energiją: Jodas-125 – 27,4 keV, Paladis-103 – 21 keV. Esminis skirtumas tarp šių izotopų yra skilimo pusperiodis: Jodo-125 – 59,4 dienos, Paladžio-103 – 16,97 dienos. Paladžio-103 dozės galia yra didesnė (18–20 cGy/val) nei Jodo-125 (7 cGy/val), todėl, norint pasiekti tą patį biologinį efektą, Paladžio-103 dozė turi būti mažesnė – 115 Gy, palyginti su Jodo-125 (145 Gy). Šios dozės yra radiobiologiškai tolygios nuotolinės spindulinės terapijos 100–120 Gy dozėms [5, 6]. Didesnės Paladžio-103 dozės galėtų būti efektyvesnės tiems navikams gydyti, kurie greičiau dalijasi, yra blogiau diferencijuoti. O mažesnės galios Jodo-125 dozės tinkamesnės lėčiau besidalijantiems, geriau diferencijuotiems navikams gydyti [15]. Potencialus *in vitro* priešinės liaukos vėžio dvigubėjimo laikas yra pakankamai ilgas, > 15 dienų, todėl Jodo-125 izotopas yra tinkamas šiai ligai gydyti [16]. Klinikiniai tyrimai neparodė, kuris iš šių dviejų izotopų būtų pranašesnis: dozimetrijos ir berecidyvio (be PSA recidyvavimo) išgyvenamumo rezultatai nesiskiria [17, 18]. Dažniausiai izotopo pasirinkimą lemia jo kaina, todėl pasaulyje plačiausiai naudojami Jodo-125 šaltiniai.

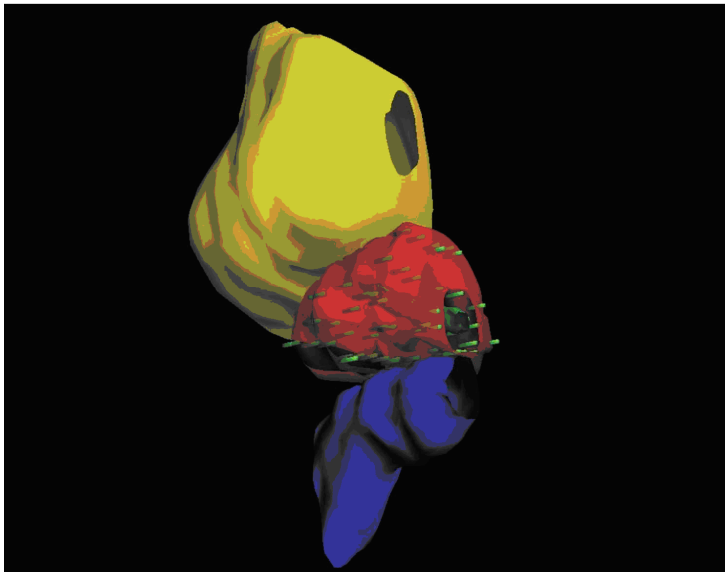
4.2. Dozimetrijos po implantacijos parametrų sąsaja su ligos kontrole

Analizuojant gydymo rezultatus, po implantacijos praėjus vienam mėnesiui, visuomet atliekama kontrolinė dozimetrija. Atliekama priešinės liaukos kompiuterinė tomografija ir, rekonstravus gautus vaizdus, kompiuterinėje gydymo planavimo sistemoje iš naujo įvertinami dozimetriniai kriterijai (D90, V100, šlaplės D_u30, tiesiosios žarnos V_R100 ir kt.) (4.2.1 pav.).



4.2.1 pav. *Dozimetrija po implantacijos:*
dozės pasiskirstymas kompiuterinės tomografijos vaizduose

Rekonstruotas trimatis priešinės liaukos, gretimų organų tūris ir trimatis dozės vaizdas pavaizduotas 4.2.2 pav.



4.2.2 pav. *Dozimetrija po implantacijos: priešinės liaukos, tiesiosios žarnos, šlaplės ir Jodo-125 šaltinių trimatė rekonstrukcija*

Dar retropubinio šaltinių implantavimo laikais pastebėta, kad gydymo rezultatai koreliuoja su implantavimo kokybe. JAV brachiterapijos draugija (angl. *American brachytherapy society, ABS*) rekomenduoja dozimetriją po implantacijos atlikti visiems pacientams, kuriems atliekama transperininė brachiterapija naudojant pastovius šaltinius. Dozimetrija po implantacijos aptiktos sisteminės implantacijos klaidos koreguojamos, gydant kitus pacientus.

Dozimetrija po implantacijos atliekama, kai implantavimo procedūra (kompiuterinis dozimetrinis planavimas ir šaltinių įvedimas) yra pabaigta. Tačiau implantavimo metu į priešinę lauką įdėtų šaltinių erdvinė padėtis vis dėlto gali skirtis nuo suplanuotos. Todėl ir dozės pasiskirstymas priešinėje liaukoje ir kritiniuose organuose skiriasi nuo suplanuotos [19,20,21]. Kadangi dozės pasiskirstymas kompiuteriniame plane ir realiame implante skiriasi, svarbu nustatyti tikrą apšvitos dozę, tenkančią priešinei liaukai ir kritiniams organams. Tai galima padaryti tik atlikus dozimetriją po implantacijos.

Dozimetrijos po implantacijos teikiama informacija yra labai svarbi, siekiant užtikrinti kokybišką gydymą. Dozimetrijos po implantacijos metu nustatyta nepakankama priešinės liaukos apšvita gali būti ištaisyta skiriant papildomą išorinę spindulinę terapiją ar papildomą Jodo-125 šaltinių implantavimą [22]. Dozimetrija po implantacijos – labai svarbus kokybės kontrolės įrankis naujai brachiterapiją pradedantiems gydymo centrams.

Gauti rezultatai po implantacijos leidžia įvertinti implantavimo kokybę, identifikuoti galimas sistemines implantavimo klaidas. Tai labai svarbu pradiniame brachiterapijos taikymo etape, kai stebimas „mokymosi kreivės“ efektas [23]. Galiausiai, dozimetriniai duomenys leidžia atlikti gydymo rezultatų analizę, įvertinti dozės ir atsako koreliaciją.

Dozimetrijos po implantacijos atlikimas priklauso nuo taikomo vaizdų gavimo metodo. Seniausiai naudojama 2D rentgenografija, nors leidžia tiksliai identifikuoti šaltinius, nepateikia erdvinės informacijos apie organų anatomiją. Šiuo metu labiausiai paplitę trimatę organų vizualizaciją užtikrinantys metodai – kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, transrektinis ultragarsinis (TRUG) tyrimas. Dozimetrijai po implantacijos naudojamų metodų palyginimas pateiktas 4.2.1 lentelėje [24].

4.2.1 lentelė. *Dozimetrijai po implantacijos naudojamų metodų palyginimas*

	Rentgenografija	KT	MRT	TRUG
Šaltinių identifikavimas	++	+	–	– –
Šaltinių lokalizavimas	+	++	0	+
Priešinės liaukos identifikavimas	– –	+	++	+
Kritinių organų identifikavimas	– –	+	++	0
Paciento komfortas	+	+	–	– –
Kaina	++	–	– –	+

*vertinimo skalė: ++ palankiausias vertinimas, – – blogiausias vertinimas

Šiandien rekomenduojama dozimetrija po implantacijos kompiuterinės tomografijos vaizduose. Tai lemia kompiuterinių tomografų prieinamumas ir tyrimo metu gerai identifikuojami organai ir šaltiniai, galimybė sukurti išsamias dozės priklausomybės nuo tūrio diagramas.

Diskutuojama dėl dozimetrijos po implantacijos atlikimo laiko. Tarptautinės organizacijos (ABS, ESTRO, EAU, EORTC) dozimetriją rekomenduoja atlikti po implantacijos praėjus 4–6 savaitėms, kai atslūgsta priešinės liaukos edema [24, 25]. Kiti mano, kad dozimetriją galima atlikti iškart po šaltinių implantavimo ar kitą dieną. D. Taussky ir kt. nustatė, kad, vertinant pirmos dienos ir 30-tos dienos dozimetrijos duomenis, dozės pasiskirstymas priešinėje liaukoje smarkiau nesiskyrė [26]. Taigi dozimetrija praėjus vienai dienai

po implantacijos yra pakankama rezultatams vertinti. Vėliau atliekama (4–6-ta savaitės) dozimetrija turi nemažai trūkumų. Ankstyva informacija apie implantavimo kokybę leidžia operatyviai spręsti papildomų priemonių taikymo klausimą (išorinės spindulinės terapijos skyrimas, papildomų šaltinių implantavimas) ir greičiau ištaisyti sistemines implantavimo klaidas. Dozimetrija praėjus 4–6 savaitėms po implantacijos sukelia papildomų nepatogumų pacientui: papildoma kelionė į gydymo įstaigą, papildomas šlapimo pūslės kateterizavimas ir su tuo susijusi šlaplės gleivinės traumavimo, infekcijos rizika. Todėl dėl šių priežasčių dažnai atliekama ankstyva dozimetrija po implantacijos [27, 28]. Pastaruoju metu, plačiau pradėjus taikyti realaus laiko dinaminį dozimetrinį planavimą, diskusijos dozimetrijos po implantacijos atlikimo klausimu vėl suaktyvėjo [29].

Dozės ir atsako tyrimai, kurių metu buvo tiriama išgyvenamumo be ligos atkryčio rezultatų priklausomybė nuo brachiterapijos dozės, atsakė į klausimą, kokia turi būti brachiterapijos pastoviais implantais dozė. R. G. Stock ir kt. iš Mount Sinai ligoninės New York‘e pirmieji 1998 m. paskelbė klinikinio gydymo atsako priklausomumo nuo brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais dozės rezultatus. Nustatyta, kad, didinant D90 (dozė, kuria apšvitinta 90 proc. priešinės liaukos tūrio) dozę, gerėja (be PSA padidėjimo) išgyvenamumo be ligos atkryčio rezultatai. D90 > 140 Gy atvejais ketverių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gautas 92 proc., o D90 < 140 Gy – tik 68 proc. (p=0,02). Suskirsčius pacientus pagal PSA (priešinės liaukos specifinio antigeno) dydį, nustatyta, kad dozės dydis turėjo įtakos tik blogos prognozės grupės (PSA > 10 ng/ml) pacientų išgyvenamumui. PSA > 10 ng/ml atvejais, kai D90 > 140 Gy, ketverių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pasiektas 100 proc., o D90 < 140 Gy – tik 51 proc. (p=0,009). Geros prognozės pacientams (PSA < 10 ng/ml) dozės didėjimas nelėmė geresnių gydymo rezultatų: kai D90 > 140 Gy, ketverių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gautas 88 proc., o D90 < 140 Gy 82 proc.(p=0,29) [22]. Mount Sinai grupė 2003 m. paskelbė atnaujintus ir papildytus ilgesnio stebėjimo to paties tyrimo duomenis. 243 ligoniai buvo gydyti vien Jodo-125 ir Paladžio-103 brachiterapija. Stebėjimo mediana – 75 mėn. Kai D90 > 140 Gy, aštuonerių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pasiektas 82 proc., o D90 < 140 Gy – 68 proc. (p=0,007). Geros prognozės pacientų (stadija < T2b, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) aštuonerių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gautas 82 proc., o blogos prognozės (stadija > T2b, PSA > 10 ng/ml, Gleason > 7) – 75 proc. (p=0,02) [30]. Naujausius 3928 brachiterapija šešiuose centruose gydytų pacientų duomenis Mount Sinai tyrėjai paskelbė 2007 m. Pacientai pagal ligos prognozę buvo sugrupuoti į geros, vidutinės ir blogos prognozės, o pagal D90 dozę – < 140 Gy, 140–200 Gy ir >200 Gy. 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal

ASTRO (angl. *American Society for Therapeutic Radiation Oncology, ASTRO*) apibrėžimą gautas 79,2 proc., pagal Phoenix [31] apibrėžimą – 70 proc. 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus nedidelės rizikos pacientų grupės buvo 84,1 ir 78,1 proc., vidutinės rizikos – 76,8 ir 63,6 proc., blogos prognozės – 64,4 ir 58,2 proc. (p=0,0001). Dozės dydis koreliavo su gydymo rezultatais: 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus D90 < 140 Gy doze gydytoje grupėje gautas 56,1 ir 41,4 proc., D90 140–200 Gy – 80 ir 77,9 proc., D90 > 200 Gy – 91,1 ir 82,9 proc. (p<0,0001). Šio tyrimo duomenys skyrėsi nuo anksčiau paskelbtų tuo, kad išgyvenamumo rezultatai koreliavo su didesne doze ne tik blogos ir vidutinės rizikos grupės pacientams, bet ir nedidelės rizikos grupės pacientams. Nedidelės rizikos grupės pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gydant D90 < 140 Gy doze gautas 69,8 ir 49,8 proc., D90 140–200 Gy – 86 ir 85,2 proc., D90 > 200 Gy – 88,1 ir 88,3 proc. (p<0,0001). Vidutinės rizikos pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gydant D90 < 140 Gy doze buvo 52,9 ir 23,1 proc., D90 140–200 Gy – 74,1 ir 77,7 proc., D90>200 Gy – 94,3 ir 88,8 proc. (p<0,0001). Didelės rizikos pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio gydant D90<140 Gy doze buvo 19,2 ir 41,7 proc., D90 140–200 Gy – 61,8 ir 53,2 proc., D90 > 200 Gy – 90 ir 69,6 proc. (p<0,0001) [32]. Šis tyrimas parodė, kad nedidelės rizikos grupės pacientams D90 > 140 Gy dozė yra pakankama biocheminei PSA kontrolei pasiekti, tačiau blogos rizikos grupės pacientai turėtų būti gydomi 200 Gy arba didesne doze. R. G. Stock ir kt. nustatė teigiamų priešinės liaukos biopsijų priklausomumą nuo dozės dydžio (po implantacijos atlikę dozimetriją). Autoriai tyrė 455 geros prognozės pacientus (T1–2, Gleason 2–6), gydytus Jodo-125 brachiterapija. Dozimetrijos po implantacijos metu nustatyta D90 dozė buvo suskirstyta į <140 Gy, 140–160 Gy, 160–180 Gy ir >180 Gy. Penkerių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio D90 < 140 Gy grupėje buvo 68 proc., D90 140–160 Gy – 97 proc., D90 160–180 Gy – 98 proc., D90>180 Gy – 95 proc. (p<0,0025). Didesne nei 140 Gy doze gydytų ligonių išgyvenamumo be atkryčio (96 proc.) rezultatai geresni nei gydytų mažesne nei 140 Gy doze (96 proc.) (p=0,0002). Daugiaveiksnė analizė atskleidė reikšmingiausią išgyvenamumo be atkryčio veiksnį – dozės dydį. Po gydymo praėjus dvejiems metams, visiems gydytiems pacientams, neatsižvelgiant į PSA, buvo atliekamos priešinės liaukos biopsijos. Navikas biopsijos medžiagoje D90 < 140 Gy atvejais buvo aptiktas 23 proc. ligonių, D90 140–160 Gy – 21 proc., D90 160–180 Gy – 10 proc., D90 > 180 Gy – 8 proc. (p<0,0025). Didesne nei 160 Gy doze gydytiems ligoniams teigiami biopsijos rezultatai nustatyti rečiau (9 proc.) nei gydytiems mažesne nei 160 Gy doze (22 proc.) (p=0,005) [33]. Dozės ir atsako tyrimais nustatyta, kad

didesnė biologiškai veiksminga dozė susijusi su geresniais išgyvenamumo be biocheminio atkryčio rezultatais ir mažesniu teigiamų priešinės liaukos biopsijų skaičiumi. Didesnė dozė turi įtakos bet kokios prognozės grupių pacientų geresniems gydymo rezultatams. 140–160 Gy dozių pakanka geros prognozės pacientams gydyti, tačiau blogesnės prognozės grupės pacientai turi būti gydomi didesnėmis nei 200 Gy dozėmis.

Po brachiterapijos išgyvenamumo be biocheminio atkryčio rezultatai panašūs į rezultatus po radikalios prostatektomijos ar nuotolinės spindulinės terapijos. Neatlikta nė vieno atsitiktinių imčių tyrimo, kur būtų palyginta brachiterapija su kitais gydymo būdais (radikalia prostatektomija ar nuotoline spinduline terapija). JAV ir Kanadoje pradėtas vienintelis tyrimas SPIRIT (angl. *Surgical prostatectomy vs Interstitial Radiation Intervention Trial*), kur bus palyginti radikalios prostatektomijos ir brachiterapijos rezultatai. Į šį tyrimą numatyta įtraukti 2000 geros prognozės ligonių. Dėl būtino ilgo pacientų stebėjimo po gydymo šio tyrimo rezultatai, jį baigus dar daug metų nebus apibendrinti. P. A. Kupellian ir kt. lygino 1034 pacientų penkerių metų išgyvenamumo be biocheminio atkryčio rezultatus po radikalios prostatektomijos, nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze, nuotolinės spindulinės terapijos ≥72 Gy doze, brachiterapijos nekintamos dozės implantais ir brachiterapijos su nuotoline spinduline terapija. Išgyvenamumas be biocheminio atkryčio po radikalios prostatektomijos buvo 81 proc., po nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze – 51 proc., po nuotolinės spindulinės terapijos ≥72 Gy doze – 81 proc., po brachiterapijos pastoviais implantais – 83 proc., po brachiterapijos su nuotoline spinduline terapija – 77 proc. Po septynerių metų išgyvenamumo be biocheminio atkryčio rezultatai pasiskirstė atitinkamai – 76, 48, 81, 75 ir 77 proc. Nuotolinės spindulinės terapijos <72 Gy doze rezultatai buvo blogi. Į tolesnę analizę neįtraukus šios grupės, daugiaveiksnė analizė parodė, kad gydymo būdas nebuvo išgyvenamumo be biocheminio atkryčio veiksnys (p=0,95). Išgyvenamumui be biocheminio atkryčio įtakos turėjo tik naviko diferenciacijos laipsnis (p<0,001) ir PSA (p<0,001) [34]. C. G. Ramos ir kt. retrospektyviai palygino radikalios prostetektomijos ir transperininės brachiterapijos rezultatus. Septynerių metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio nesiskyrė: po radikalios prostatektomijos – 84 proc., po brachiterapijos – 79 proc. [35]. Po vien brachiterapijos daugelis tyrimų nustatė gerus penkerių metų išgyvenamumo be biocheminio (PSA) atkryčio rezultatus, visų prognozės grupių pacientams jie siekia 66–90 proc. Atlikta keletas tyrimų, analizavusių penkerių metų išgyvenamumo be ligos atkryčio rezultatai, o pastaruoju metu pasirodo straipsnių, kur aprašomi išgyvenamumo be atkryčio rezultatai, praėjus 10–12 metų po gydymo. Pirmasis 152 pacientų 10 metų stebėjimo tyrimas nustatė 66 proc. 10 metų išgyvenamumą be PSA padidėjimo [36]. Seattle

tyrėjų grupė paskelbė 85 proc. 10 metų išgyvenamumą be PSA padidėjimo 634 pacientams, kurie buvo gydyti vien Jodo-125 ar Paladžio–103 brachiterapija (403 pacientai) ar brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija (231 pacientai) [37]. Pacientus suskirsčius į prognozės grupes (gera prognozė – ≤ T2a, Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10, vidutinė prognozė – ≤ T2b, Gleason = 7, PSA 10–20, bloga prognozė – > T2b, Gleason 8–9, PSA > 20), nustatyta, kad, blogėjant prognozei, išgyvenamumo be PSA padidėjimo rezultatai prastėja. J. Blasko duomenimis, esant gerai prognozei, penkerių metų išgyvenamumas be atkryčio siekia 92 proc., esant vidutinei prognozei, – 84 proc., esant blogai prognozei, – 60 proc.[38]. Apžvelgus Jodo-125 ir Paladžio-103 rezultatus, galima teigti, kad ilgalaikio ligonių stebėjimo po priešinės liaukos brachiterapijos rezultatai yra puikūs. Geros prognozės pacientų išgyvenamumas be PSA padidėjimo po brachiterapijos, radikaliosios prostatektomijos ar nuotolinės spindulinės terapijios (>72 Gy) nesiskiria. Blogos ir vidutinės prognozės pacientų (kuriems liga gali būti išplitusi už priešinės liaukos ribų) išgyvenamumas vien po brachiterapijos būna blogesnis, todėl tais atvejais brachiterapija derinama su nuotoline spinduline terapija ir gydymu hormonais.

Daugelis tyrimų parodė, kad geri penkerių ar daugiau metų išgyvenamumo be biocheminio (PSA) atkryčio rezultatai po brachiterapijos siekia 66–93 proc. (4.2.2 lentelė).

4.2.2 lentelė. *Prostatos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais su (be) nuotoline spinduline terapija išgyvenamumo be PSA atkryčio rezultatai*

Autorius, metai	**Stebėsenos mediana, mėn.**	**Izotopas ± nuotolinė ST(NST)**	**Pacientai, Nr.**	**Prognozė**	**Išgyvena-mumas be PSA atkryčio, proc. (metai)**
R. G. Dale, 1989 [5]	55	Jodas-125 ar Paladis-103	320	Visi ligoniai	80 (7)
D. G. Brachman, 2000 [39]	51,3	Jodas-125 ar Paladis-103	695	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	71 (5) 87 (5) 53 (5) 49 (5)
M. J. Zelefsky, 2000 [40]	48	Jodas-125	248 146 85 17	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	71 (5) 88 (5) 77 (5) 38 (5)
H Rahde, 1998 [41]	119	Jodas-125 be ar su NST	152	Visi ligoniai	66 (10)
H. Ragde, 2000 [42]	122	Jodas-125 su NST	219	Visi ligoniai	66 (12)
P. Grimm, 2001 [43]	52	Jodas-125	125	Visi ligoniai	87 (10)
J Joseph, 2004 [44]	31	Jodas-125	667	Visi ligoniai	74,9 (5)
P. J. Prada, 2005 [45]	31	Jodas-125	275	Visi ligoniai	99 (5)
S. J. Khaksar, 2006 [46]	45	Jodas-125	300	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	93 (5) 96 (5) 89 (5) 93 (5)
T. Block, 2006 [47]	48,9	Jodas-125	118	Gera	94,7 (5)
J. E. Sylvester, 2007 [48]	–	Jodas-125 ar Paladis-103 su NST	223	Visi ligoniai Gera Vidutinė Bloga	74 (15) 88 (15) 80 (15) 53 (15)
M. J. Zelefsky, 2007 [49]	63	Jodas-125 ar Paladis-103	2693	Visi ligoniai	93 (8)

4.3. Nepageidaujamas brachiterapijos Jodu-125 poveikis

4.3.1. Šlapinimosi sutrikimai

Po brachiterapijos pastoviaisiais implantais visi pacientai patiria šlapinimosi sutrikimų: sudirginimo ir obstrukcijos simptomų. Dauguma šlapinimosi sutrikimų būna lengvi, tačiau 10 proc. (2–35 proc.) pacientų atsiranda šlapimo retencija [50]. Cesareti JA. ir kt. duomenimis, ūminių šlapinimosi sutrikimų pikas būna po brachiterapijos praėjus iki 1–3 mėnesių. Į iki implantavimo buvusį lygį šlapinimasis grįžta po 1–1,5 metų. Laikinas šlapinimosi sutrikimų paūmėjimas per 5 metus būna pusei gydytų pacientų. Šlapinimosi sutrikimų paūmėjimas nepriklauso nuo pradinio PSA lygio (p=0,9), gydymo hormonais (p=0,9), ligos stadijos (p=0,9), implantuotų šaltinių aktyvumo (p=0,1), priešinės liaukos tūrio (p=0,4), dozės (p=0,4), šaltinių skaičiaus (p=0,4) ir adatų skaičiaus (p=0,9) [51]. Pirmosiomis dienomis po implantacijos būna dažnas, imperatyvus, skausmingas šlapinimasis naktį, obstrukcijos ir retencijos simptomų. To priežastis – priešinės liaukos traumavimas brachiterapijos procedūros metu: hematoma, potrauminis uždegimas, šlaplės ir šlapimo pūslės mechaninis pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimų klinika labiausiai ryški pirmąją dieną po implantacijos. Vėliau, per kelias dienas slūgstant edemai ir mažėjant uždegimui, šlapinimosi sutrikimai praeina, rimsta [52]. TPSS (Tarptautinė prostatos simptomų skalė) balų skaičius per pirmąsias savaites padidėja dukart, vėliau normalizuojasi iki pradinio lygio [53]. Norint palengvinti obstrukcijos simptomus, pirmaisiais mėnesiais po implantacijos pacientams dažnai skiriama α adrenoblokatorių [54]. Antroji šlapinimosi sutrikimų banga (mažiau ryški nei pirmoji) prasideda praėjus 1–2 mėn., kai būna išspinduliuota didžioji dalis jonizuojamosios spinduliuotės (Jodo-125 izotopo skilimo pusperiodis yra 60 dienų). Šlapinimosi sutrikimų priežastis – spindulinis šlaplės, šlapimo pūslės gleivinės ir šlaplės raukų pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimai dažniausiai būna nedideli, tačiau 1–20 proc. pacientų šlapinimosi sutrikimai būna sunkūs.

Šlapimo retencija po prostatos brachiterapijos nėra reta – siekia 5 proc. Šlapimo susilaikymo dažnis priklauso nuo šlapinimosi sutrikimo laipsnio iki brachiterapijos: iki gydymo TPSS balų skaičiui esant <10, šlapimo retencijos būna 2 proc. pacientų, tačiau, TPSS esant >20, retencijos rizika padidėja iki 29 proc. Esant didesnėms nei 50 cm^3 tūrio priešinėms liaukoms, retencijos atsiradimo rizika yra didesnė nei esant mažesnėms priešinėms liaukoms [55]. Didesnės priešinės liaukos atvejais implantuojama daugiau šaltinių, jų bendrasis indėlis į šlaplės apšvitą yra didesnis nei mažų liaukų atvejais, todėl spindulinių šlaplės komplikacijų būna daugiau. Susilaikius šlapimui, pacientai gydomi trumpalaikėmis kateterizacijomis, ir po kelių savaičių šlapinimasis normalizuojasi.

Daugelyje literatūros šaltinių aprašomas labai nedidelis šlapimo nelaikymo procentas (< 1 proc.), tačiau didelio Medicare tyrimo duomenys rodo didesnį šlapimo nelaikymo dažnį – 6,6 proc. [56, 57]. T.S. Bates. ir kt. Duomenimis, po radikalių prostatektomijų šlapimo nelaikymas siekia net 34 proc., tačiau po priešinės liaukos brachiterapijos šlapimo nelaikymas yra retas – tik 1 proc. [15, 58-60]. Šlapimo nelaikymo atsiradimo priežastys nėra aiškios. Šlapimo nelaikymą gali sukelti prostatinės šlaplės dalies spindulinis pažeidimas. Kita galimas paaiškinimas – spinduliuotės sukelta išorinio šlaplės rauko atonija.

Po priešinės liaukos brachiterapijos pastoviaisiais implantais retai atsirandanti komplikacija – šlaplės striktūra, kurios dažnis – 0–12 proc. M.J. Zelefsky ir kt. duomenimis, šlaplės striktūra, praėjus penkeriems metams po gydymo, atsirado 10 proc. ligonių, striktūros atsiradimo laiko mediana – 18 mėn.[40]. Striktūra beveik visuomet atsiranda bulbomembraninėje šlaplės dalyje. Duomenų apie šlaplės striktūrą publikuota nedaug, bet nustatyta, kad šlaplės striktūros atsiradimas priklauso nuo dozės dydžio. G.S. Merrick ir kt., po implantacijos atlikę dozimetriją, nustatė, kad šlaplės striktūros atsiradimas susijęs su didelės dozės sritimis priešinėje liaukoje, doze membraninėje šlaplės dalyje ir doze, esančia 20 mm žemiau priešinės liaukos viršūnės [61].

Kuo didesnė skiriamoji dozė priešinei liaukai, tuo šlaplės pažeidimo rizika turėtų būti didesnė, tačiau, skirtingai nuo nuotolinės spindulinės terapijos, brachiterapijos metu įmanoma didinti dozę, išsaugojant šlaplę nuo per didelės apšvitos. R. G. Stock ir N. N. Stone tirtų 276 pacientų, gydytų Jodo-125 implantais, stebėjimo mediana – 34 mėn. (18–108 mėn.). Lėtinis šlapimo takų pažeidimas buvo įvertinamas lyginant TPSS prieš gydymą su paskiausiai atliktu TPSS. Autoriai nustatė TPSS padidėjimą po gydymo tiems pacientams, kurie buvo apšvitinti didesnėmis dozėmis (priešinės liaukos D90>180 Gy) [62]. M. Neil ir kt., tirdami šlapinimosi sutrikimų priklausomybę nuo dozės šlaplėje, šią padalino į tris dalis: viršutinę, vidurinę ir apatinę. Didžiausia ir vidutinė dozė šlaplės viršutinėje dalyje buvo 168 ir 147 Gy, vidurinėje (prostatinėje) dalyje – 192 ir 181 Gy, apatinėje (viršūninėje) dalyje – 201 ir 192 Gy. Šlaplės segmentų dozimetriniai parametrai neturėjo įtakos spindulinių obstrukcinių šlaplės pažeidimų dažniui ir intensyvumui. Didesnis šlapinimosi (didesnė TPSS balų suma) pablogėjimas po 1 mėn. priklausė nuo prieš gydymą buvusios didesnės TPSS balų sumos ($p<0,001$), didesnio priešinės liaukos tūrio ($p=0,012$) ir, nors tai ir kontroversiška, nuo mažesnių šlaplės D30 dozių ($p=0,003$) [63].

S.G. Williams ir kt. duomenimis, ūminė šlapimo retencija nustatyta 19,7 proc. gydytų pacientų. Šlapimo retencijos atsiradimo mediana – 4 dienos. TPSS balų skaičiaus mediana prieš implantavimą buvo 4, po 3 mėn. – 16. TPSS balų sumos mediana tokia, kaip iki implantacijos, tapo po 15 mėn.

Nustatyta, kad šlapimo retencijos atsiradimą nulėmė prieš implantaciją buvęs šlapimo tėkmės greitis: po implantavimo esant šlapimo retencijai, prieš procedūrą šlapimo tėkmės greičio mediana buvo 16 ml/sek., kai retencijos nebuvo, – 19,5 ml/sek. (p=0,005). Daugiaveiksnė analizė parodė, kad šlapimo retencijos atsiradimas priklausė nuo šlapimo tėkmės greičio iki implantacijos ir nuo sėklų, implantuotų į priešinės liaukos pagrindą, skaičiaus – kuo daugiau sėklų, tuo dažnesnė retencija. Tai, kad sėklų, implantuotų į anatominį priešinės liaukos pagrindą, skaičius turėjo įtakos šlapimo retencijai, galima paaiškinti didesne ne šlaplės, bet šlapimo pūslės pagrindo apšvita [64].

Šlapinimosi sutrikimams įtakos turi priešinės liaukos dydis (>50–60 cm^3) šaltinių implantacijos metu, gerybinės priešinės liaukos hipertrofijos simptomai. Daug ryškių spindulinių komplikacijų (25 proc.) atsiranda tiems pacientams, kuriems anksčiau dėl priešinės liaukos hiperplazijos buvo atlikta transuretrinė priešinės liaukos rezekcija. Po rezekcijos pakinta šlaplės padėtis ir forma, todėl ši apšvitinama daug didesnėmis dozėmis nei be rezekcijos. Šlapinimosi sutrikimų dažnis po priešinės liaukos brachiterapijos pastoviaisiais implantais pateikiamas 4.3.1.1 lentelėje.

4.3.1.1 lentelė. *Šlapinimosi sutrikimai po priešinės liaukos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais*

Autorius	Šlapimo retencija, proc.	G2 šlapinimosi sutrikimai, proc.	G3 šlapinimosi sutrikimai, proc.
D. Brown ir kt. [55]	37	6	6
N. Lee ir kt. [65]	Nenurodyta	Nenurodyta	12
S. H. Stokes ir kt. [66]	23	8	Nenurodyta
M. R. Storey ir kt. [67]	Nenurodyta	Nenurodyta	11
M. J. Zelefsky ir kt. [40]	55	3	3
T. L. McEleveen, et al. [68]	Nenurodyta	5	0
S. G. Williams ir kt. [64]	19,7	Nenurodyta	Nenurodyta
D. Bottomley ir kt. [69]	14,5	Nenurodyta	Nenurodyta
J. Kao ir kt. [70]	10,7	Nenurodyta	Nenurodyta

4.3.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas

Tiesiosios žarnos spindulinės komplikacijos po priešinės liaukos brachiterapijos pastoviaisiais implantais yra retos: nedidelis kraujavimas ar proktitas būna iki 10 proc. pacientų, o tiesiosios žarnos fistulės ypač retos. Tiesiosios žarnos komplikacijos dažnesnės pacientams, gydytiems brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija (9 proc.) nei vien brachiterapija (2 proc.).

Spindulinės terapijos toksiškumui vertinti dažnai naudojami RTOG/EORTC simptomų vertinimo kriterijai [71] (4.3.2.1 lentelė).

4.3.2.1 lentelė. *RTOG/EORTC žarnyno simptomų vertinimo kriterijai[1]*

Laipsnis	Vertinimo kriterijai
0	Jokių tuštinimosi pokyčių, palyginti su būkle prieš spindulinę terapiją.
1	Padažnėjęs tuštinimasis ar su tiesiąja žarna susijęs diskomfortas, kurių nereikia gydyti medikamentais.
2	Viduriavimas, kurį reikia gydyti medikamentais, ar/ir gleivėtos išskyros iš tiesiosios žarnos, kai nereikia naudoti sauskelnių, ar/ir tiesiosios žarnos ar pilvo skausmai, kuriuos reikia gydyti analgetikais. Pasikartojantis kraujavimas.
3	Viduriavimas, kuriam gydyti reikia papildomos parenterinės terapijos, ar/ir gausios gleivėtos ar kraujingos išskyros, kai reikia sauskelnių, ar/ir, atlikus rentgenologinį tyrimą, pastebimas išsipūtęs žarnynas. Kraujavimas, kai reikalinga chirurginė intervencija.
4	Ūminis ar poūmis žarnyno nepraeinamumas, fistulė ar perforacija ar/ir kraujavimas, kai reikia transfuzijos, ar/ir pilvo skausmai ar tenezmai, kuriems šalinti reikia dekompresijos dujų vamzdeliu ar klizmų. Nekrozė, perforacija, fistulė.

Vien po brachiterapijos G1 laipsnio (pagal RTOG) spindulinių komplikacijų nustatoma 8,9 proc. ligonių, G2 – 6,5 proc., G3 – 0,4 proc. Po gydymo brachiterapija ir nuotoline spinduline terapija tiesiosios žarnos komplikacijų aptinkama kiek dažniau: G1 spindulinių komplikacijų atsiranda 10,5 proc. ligonių, G2 – 7,1 proc., G3 – 0,7 proc. [72]. Literatūros duomenys apie tiesiosios žarnos pažeidimą po brachiterapijos pateikiami 4.3.2.2 lentelėje.

4.3.2.2 lentelėje. *Tiesiosios žarnos pažeidimas po priešinės liaukos vėžio brachiterapijos pastoviaisiais implantais*

Autorius	**Kraujavimas, proc.**	**Išopėjimas, proc.**	**Fistulė, proc.**	**Kolostomija, proc.**
R. M. Benoit ir kt. [56]	Nenurodyta	1	1,8	0,7
G. S. Merrick ir kt. [73]	9	0	0	0
M. J. Zelefsky ir kt. [40]	9	0,4	0,4	0,4
K. M. Snyder ir kt. [74]	10	0	0	0

Siekiant nustatyti veiksnius, turinčius įtakos tiesiosios žarnos pažeidimui, buvo tiriami įvairūs su pacientu ir naviku susiję veiksniai. Pasirodė, kad,

skirtingai nei šlaplės atveju, tik vienas veiksnys – dozė tiesiojoje žarnoje – yra susijęs su spinduliniu tiesiosios žarnos pažeidimu. K. Wallner ir kt. tyrė dozes, kuriomis buvo apšvitinama priekinė tiesiosios žarnos sienelė, ir nustatė, kad tiesiosios žarnos pažeidimas tiesiogiai priklauso nuo tiesiosios žarnos apšvitos dozių. Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas G1 ir G2 tiesiosios žarnos pažeidimas, apšvitinto 100 proc. prostatai (V100) skirta doze tiesiosios žarnos tūrio mediana buvo 17 mm^3, o kuriems tiesiosios žarnos pažeidimo nebuvo – tik 11 mm^3 [75]. G.S. Merrick ir kt. 45 pacientams, gydytiems Jodo-125 ar Paladžio-103 brachiterapija su (be) nuotoline spinduline terapija, atliko tikslią tiesiosios žarnos dozimetriją. Nedidelio laipsnio spindulinis proktitas atsirado 9 proc. pacientų. Nors nedidelis tirtų pacientų skaičius ir komplikacijų procentas yra silpnoji šio tyrimo pusė, tačiau, remiantis autorių tyrimo duomenimis, galima padaryti išvadą, kad, norint išvengti spindulinio tiesiosios žarnos pažeidimo, 100 proc. skiriamos dozės apšvitinamas tiesiosios žarnos gleivinės ilgis neturi viršyti 10 mm., o 120 proc. skiriamos dozės apšvitinamas tiesiosios žarnos gleivinės ilgis neturi viršyti 5 mm [76]. Mount Sinai tyrėjų grupė taip pat nustatė, kad G2 proktito dažnis yra susijęs su tiesiosios žarnos tūriu, kuris apšvitinamas skirta doze (V100). Autorių duomenimis, V100 esant $\leq 0,8$ cm^3, spindulinio G2 proktito nebuvo (0 proc.) nė vienam ligoniui, tačiau proktitų dažnėjo, didėjant apšvitintam tiesiosios žarnos tūriui: esant V100 $>2,3$ cm^3, spindulinis G2 proktitas nustatytas 25,5 proc. pacientų [74].

Spindulinio proktito išsivystimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, bet manoma, kad tai susiję su tiesiosios žarnos gleivinės luminalinių kriptų arteriolių edema ir fibroze po apšvitinimo [77,78]. Histologiniai lėtinio tiesiosios žarnos pažeidimo pakitimai apima žarnos gleivinę ir pogleivį ir pasireiškia tokiais pakitimais, kaip telangiektazija [79]. Lėtinio spindulinio proktito atveju matoma smulkiųjų kraujagyslių vaskulopatija sukelia žarnos sienelės kraujotakos sutrikimus, ischemiją ir gleivinės išopėjimus [80]. Kartu su gleivinės išopėjimais, kraujagyslės su telangiektazijomis yra kraujavimo šaltinis.

Lėtinis spindulinis proktitas atsiranda praėjus iki dvejų metų po brachiterapijos [40, 72, 81, 82]. K. M. Snyder ir kt., K. W. Kaye ir kt. nepastebėjo naujų spindulinio proktito atsiradimo atvejų, praėjus daugiau nei trejiems metams po brachiterapijos [60, 74]. D. Y. Gelblum ir kt. nustatė tiesiosios žarnos komplikacijų piką (9,5 proc.) praėjus 8 mėnesiams po brachiterapijos, tačiau po 42 mėnesių stebėjimo papildomų tiesiosios žarnos pažeidimo atvejų neatsirado [72]. K. M. Snyder ir kt. straipsnyje aprašoma, kad 14 proc. jų pacientų tiesiosios žarnos pažeidimas išryškėjo pirmaisiais metais po brachiterapijos, o 72 proc. pacientų – antraisiais metais [74]. Taip pat K. Hu ir kt.

nenustatė, kad kraujavimas iš tiesiosios žarnos pasireikštų praėjus daugiau nei 28 mėnesiams po gydymo [83].

Nustačius spindulinio proktito diagnozę, nerekomenduojamos tolesnės chirurginės intervencijos – gleivinės biopsijos. Tai gali pabloginti tiesiosios žarnos sienelės būklę ir provokuoti opos ar fistulės susiformavimą [77]. D. Y. Gelblum ir kt. duomenimis, 50 proc. pacientų, kuriems išsivystė trečio laipsnio tiesiosios žarnos pažeidimas, buvo atliktos apšvitintos tiesiosios žarnos sienelės biopsijos [72].

Apibendrinant galima teigti, kad po prostatos brachiterapijos pastoviaisiais implantais tiesiosios žarnos spindulinis pažeidimas atsiranda retai, šio pažeidimo priežastis – didelė tiesiosios žarnos apšvitos dozė.

4.3.3. Erekcijos sutrikimai

Po brachiterapijos, kaip ir po nuotolinės spindulinės terapijos, skirtingai nei po chirurginio gydymo, erekcijos sutrikimai būna reti: 50–85 proc. gydytų pacientų nebūna erekcijos sutrikimų. Pradėjus taikyti priešinės liaukos brachiterapiją, atrodė, kad erekcijos sutrikimų dažnis yra mažas (iki 10 proc.), tačiau vėliau, praėjus daugiau laiko, nustatyta, kad penkerių metų erekcijos sutrikimų dažnis siekia 40–50 proc. D. Bottomley ir kt. Duomenimis, iš 667 vien brachiterapija Jodu-125 gydytų pacientų prieš implantaciją erekcijos sutrikimų visiškai nebuvo 402 (77,2 proc.), po gydymo – 32,4 proc. [69]. Daugeliui pacientų lytinio gyvenimo kokybė ir funkcija būna gera. Atlikta nedaug tyrimų, kurių metu būtų tirta lytinė funkcija, praėjus daugiau metų po gydymo. Erekcijos sutrikimų dažnis po brachiterapijos yra panašus, kaip po nervus išsaugojančios prostatektomijos. Tačiau, brachiterapiją taikant kartu su nuotoline spinduline terapija, skiriant gydymą hormonais, erekcijos sutrikimų dažnis išauga iki 50 proc. Priešinės liaukos brachiterapijos sukelto erekcijos funkcijos sutrikimo fiziologinis mechanizmas kol kas neaiškus. Daugiausia tirtos dvi struktūros, galinčios nulemti erekcijos sutrikimus: neurovaskuliniai pluoštai, esantys už priešinės liaukos šonine-užpakaline kryptimi, ir varpos stormuo. Du klinikiniai tyrimai, kurių metu tirtas erekcijos sutrikimų dažnis, priklausomas nuo neurovaskulinių pluoštų apšvitinimo dozių, neįrodė, kad šių pluoštų apšvitinimas didesnėmis dozėmis lemtų didesnius erekcijos sutrikimus [84, 85]. Varpos stormens apšvitinimo įtaka erekcijos sutrikimams yra kontroversiška. G. S. Merrick ir kt. nustatė, kad pacientų, kuriems buvo lytinės funkcijos sutrikimų, varpos stormuo ir kojytės buvo apšvitinti didesnėmis dozėmis nei pacientams, kuriems šių sutrikimų nebuvo [85]. Remdamiesi tyrimo duomenimis, autoriai nerekomenduoja 50 proc. varpos stormens apšvitinti daugiau nei 40 proc. skirtos dozės. R. A. Kiteley ir kt., priešingai nei minėto tyrimo autoriai, neaptiko, kad

varpos stormens ar neurovaskulinių pluoštų didesnės apšvitos dozės būtų susijusios su erekcijos sutrikimais [84].

Lytinė vyrų potencija po brachiterapijos pastoviaisiais implantais priklauso nuo potencijos būklės iki brachiterapijos. R. G. Stock ir kt. įvertino 416 pacientų lytinės funkcijos rezultatus po brachiterapijos Jodu-125 ir Paladžiu-103. Erekcijos sutrikimų įvertinimas: G0 – visiškai neįmanoma atlikti lytinio akto, G1 – erekcija yra, tačiau nepakankama lytiniam aktui atlikti, G2 – erekcija pakankama lytiniam aktui atlikti, tačiau neoptimali, G3 – visiškai normali erekcija. Pacientai, kurių lytinė funkcija iki brachiterapijos buvo gera (≥G3), po brachiterapijos erekcijos sutrikimų patyrė mažiau: nesutrikusi potencija po trejų metų buvo 79 proc., po 6 metų – 59 proc. pacientų. Iš tų, kuriems prieš brachiterapiją buvo potencijos sutrikimų (≥G2), nesutrikusi potencija po trejų metų buvo 64 proc., po šešerių metų – 30 proc. pacientų. Atlikus vienaveiksnę ir daugiaveiksnę analizę, nustatyti tik du veiksniai, turintys įtakos dažnesniems erekcijos sutrikimams: priešinės liaukos dozė (D90 >160 Gy) ir prieš brachiterapiją buvusi blogesnė lytinė funkcija (≥G2) [86]. J. A. Cesaretti ir kt. 223 pacientus po brachiterapijos stebėjo nuo 7 iki 14 metų (mediana – 8,2 metų). Tyrimo duomenimis, erekcijos sutrikimams įtakos turėjo ligonių amžius ir lytinė funkcija iki implantacijos. Erekcijos sutrikimų nebuvo 92 proc. 50–60 metų vyrų, 60–70 metų – 64 proc., 70–80 metų – 58 proc. (p=0,01). Autoriai teigia, kad jaunesniems nei 60 metų vyrams, kuriems nėra ryškesnių potencijos sutrikimų iki brachiterapijos, yra labai didelė ilgalaikio geros lytinės funkcijos išsaugojimo tikimybė [87].

Erekcijos sutrikimą po radikalaus priešinės liaukos vėžio gydymo nulemia daugelis veiksnių: lokali trauma, kraujagyslių nepakankamumas, psichologinės paciento problemos. Literatūroje nurodomas platus erekcijos sutrikimų intervalas po brachiterapijos gali būti nulemtas skirtingo pacientų stebėjimo laiko ir skirtingų erekcijos sutrikimų vertinimo būdų. M. S. Litwin ir kt. pateikė duomenis, kad gydytojo įvertinti simptomai reikšmingai skyrėsi nuo paties paciento pateikiamų gyvenimo kokybės vertinimų [88]. Tyrinėjant erekcijos sutrikimus, Tarptautinis erekcijos funkcijos rodiklis (TEFR-5, angl. *International Index of Erectile Function, IIEF-5*) patvirtintas kaip jautrus ir specifiškas erekcijos sutrikimų tyrimo instrumentas [89, 90]. TERF- balų suma <11 ir <6, vertinama kaip vidutinis ir sunkus erekcijos sutrikimas.

5. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

5.1. Tiriamųjų kontingentas

Retrospektyviai išanalizuota 230 ankstyvu priešinės liaukos vėžiu sirgusių pacientų, kuriems 2007–2010 metais atlikta Jodo-125 šaltinių implantavimo procedūra, klinikiniai duomenys, implantavimo dozimetriniai parametrai ir nepageidaujamas poveikis. Pacientų amžius buvo nuo 39 iki 78 metų, pradinis PSA (prostatos specifinio antigeno) lygis svyravo nuo 0,5 iki 18,8 ng/ml, transrektiniu ultragarsu (TRUG) iki brachiterapijos išmatuotas priešinės liaukos tūris – 39,6 ± 9,6 cm^3.

Prognozuojant ligos eigą ir parenkant tinkamą gydymo metodą, priešinės liaukos vėžiu sergantys pacientai skirstomi į rizikos grupes. Brachiterapija Jodu-125 tinkama mažos ir vidutinės rizikos pacientams. Mažos rizikos grupė nustatoma tuomet, kai PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason suma < 7, o vidutinės rizikos grupė – kai PSA >10 ng/ml arba Gleason suma ≥ 7. Mūsų tyrime dalyvavo 188 mažos rizikos grupės ir 42 vidutinės rizikos grupės pacientai. Pacientų charakteristikos pateikta 5.1.1 lentelėje.

5.1.1 lentelė. *Gydytų pacientų charakteristikos*

Pacientai	**Charakteristika**
Amžius (metai, intervalas)	63,0 (39,1–78,9)
TRUG priešinės liaukos tūris iki implantavimo (vidurkis, intervalas, cm^3)	42,3 (16,0–62,04)
PSA prieš brachiterapiją (ng/ml)	5,9 (0,5–18,8)
Lokalus naviko išplitimas pagal TNM sistemą (atvejai) T1 T2	 149 81
Gleason suma (atvejai) <7 ≥7	 200 30
Mažos rizikos grupė (atvejai) Vidutinės rizikos grupė (atvejai)	188 42
Implantuotų šaltinių skaičius (vidurkis, intervalas)	66 (42–102)
Vidutinis šaltinių aktyvumas (mCi, vidurkis)	0,498 ± 0,05
Bendras implantuotų šaltinių aktyvumas (mCi, vidurkis)	32,3 ± 6,1
Brachiterapijos metodas Laisvi šaltiniai (pacientų skaičius, proc.) Sujungti šaltiniai (pacientų skaičius, proc.)	 106 (46,1 proc.) 124 (53,9 proc.)

Jodo-125 šaltinių implantacijos procedūros buvo atliktos kontroliuojant transrektiniu ultragarsu ir naudojant realaus laiko dinaminį dozimetrinį planavimą [91, 92]. Brachiterapijos procedūros buvo atliekamos pacientui bendrinėje nejautroje. Pacientas ant operacinio stalo guldomas litotominėje padėtyje, kiek įmanoma aukščiau pakeliant kojas (tai leidžia priešinės liaukos priekinę dalį, kuri slepiasi už gaktikaulio šakų ir sąvaržos, padaryti prieinamą adatoms įdurti, ypač didelių priešinių liaukų atvejais). Prie specialios fiksavimo sistemos pritvirtintas ultragarso daviklis dedamas į tiesiąją žarną. Atliekamas ultragarsinis priešinės liaukos skenavimas, kas 5 mm nuo pagrindo iki viršūnės. Kiekviename vaizde apibrėžiama priešinė liauka, šlaplė ir tiesioji žarna. Vaizdai perkeliami į planavimo sistemą (Variseed 7.1, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), kur sukuriamas gydymo planas, o jame numatomos optimalios periferinių ir centrinių adatų vietos, Jodo-125 šaltinių skaičius ir padėtis. Į priešinę liauką per tarpvietę įduriamos adatos, kurių padėtis registruojama kompiuterinėje planavimo sistemoje. Įbedus periferines adatas, ultragarsu dar kartą skenuojama priešinė liauka. Nauji vaizdai sutapatinami su atliktu planu ir planavimo sistemoje koreguojamas priešinės liaukos kontūras, nes priešinės liaukos tūris, forma ir erdvinė padėtis pakinta. Atsižvelgiant į pakitusį priešinės liaukos tūrį ir formą, dar kartą koreguojamas dozimetrinis planas. Galutinai patvirtinus dozimetrinį planą, pradedamas radioaktyviųjų šaltinių implantavimas. Realaus laiko dozimetrinė sistema leidžia registruoti tikrą kiekvieno šaltinio padėtį priešinėje liaukoje ir pagal tai koreguoti implantacijos procedūrą.

Brachiterapija buvo atliekama naudojant du implantacijos metodus. Nuo 2007 metų buvo atliekamas laisvų šaltinių implantavimas, panaudojant Mick aplikatorių. Nuo 2009 metų pradėta taikyti skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių metodika ProLink® (C.R. Bard, Inc., Murray Hill, NJ). Panaudojant specialius tarpiklius, ši sistema leidžia sujungti radioaktyviuosius šaltinius į kintamo ilgio grandinėles su skirtingais tarpais tarp šaltinių.

Tyrimas aprobuotas regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto (No BE-2-9).

5.2. Dozimetrinių parametrų operacijos metu ir po implantacijos analizė

Implantacijos metu planuojamas toks šaltinių skaičius, kad 90 proc. priešinės liaukos tūrio (D90) būtų apšvitinama 160 Gy doze, be to, jonizuojančiosios spinduliuotės dozės pasiskirstymas priešinėje liaukoje turi būti homogeniškas, o dozė turi apimti 5 mm atstumu nuo priešinės liaukos nutolusius audinius. Šlaplės 30 proc. tūrio (D_u30) turi būti apšvitinama ne didesne nei 200 Gy doze, o 100 proc. doze gali būti apšvitinama ne daugiau kaip 0,5 cm^3 tiesiosios žarnos tūrio.

Praėjus 1 mėnesiui po implantacijos, visiems pacientams po implantacijos buvo atlikta dozimetrija, panaudojant kompiuterinę tomografiją. Kompiuterinė tomografija atlikta tomografu GE LightSpeed, skenuota kas 2,5 mm. Skenuojama zona apėmė priešinę lauką ir po 2 cm nuo viršutinio ir apatinio šaltinių. Gauti kompiuterinės tomografijos vaizdai perkelti į planavimo sistemą ir juose apibrėžta priešinė liauka, šlaplė ir tiesioji žarna.

Implantacijai vertinti taikyti šie parametrai:

- D90, D50 – dozė, kuria apšvitinama 90 ir 50 proc. priešinės liaukos tūrio.
- V100, V150, V200 – priešinės liaukos tūrio dalis (proc.), kuri apšvitinama 100 proc., 150 proc. ir 200 proc. paskirtosios dozės.
- Šlaplės D_u90, D_u30 ir D_u10 yra dozė, kuria apšvitinama 90, 30 ir 10 proc. šlaplės tūrio.
- V_R100 – tiesiosios žarnos tūris, kuris apšvitinamas 100 proc. paskirtosios dozės.

Homogeniškumo indeksas (HI) skaičiuojamas šia formule [93]:

$$HI = \frac{V100\% - V150\%}{V100\%} \times 100\%$$

HI yra priešinės liaukos tūris, kuriam tenka nuo 100 iki 150 procentų paskirtosios dozės. Labai homogeniškam implantui, HI siekia 100 proc.

Visi dozimetriniai parametrai skaičiuoti panaudojant tiek TRUG vaizdus operacijos metu, tiek ir kompiuterinės tomografijos po implantacijos vaizdus.

Siekiant įvertinti dozimetrijos po implantacijos atlikimo laiko įtaką implantacijos rezultatų vertinimui, 38 pacientams po brachiterapijos procedūros dozimetrija atlikta 2 kartus: pirmą dieną po brachiterapijos procedūros ir 30-tą dieną po brachiterapijos procedūros. Šiai pacientų grupei brachiterapija Jodo-125 šaltiniais atlikta panaudojant ProLink® implantavimo sistemą. Kompiuterinė tomografija ir dozimetrinių parametrų vertinimas atlikti pagal tą patį protokolą tiek pirmą, tiek ir 30-tą dieną.

5.3. Laisvų ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybės palyginimas

Siekiant patikrinti hipotezę, kuris implantacijos metodas buvo geresnis – laisvų Jodo-125 šaltinių implantavimas ar skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių implantavimas, implantacijos parametrai ir parametrai po

implantacijos buvo analizuojami pagal implantavimo sistemą. Dviejų šaltinių implantavimo metodų kokybės skirtumus analizavome pagal priešinės liaukos apšvitinimo homogeniškumą, įvertindami homogeniškumo indeksą ir analizuodami jonizuojančiosios spinduliuotės dozės, tenkančios šlaplei ir tiesiajai žarnai, skirtumus. 5.3.1 lentelėje pateikiami lygintų pacientų grupių duomenys.

5.3.1 lentelė. *Pacientų grupių, kurioms buvo taikyta brachiterapija laisvais ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtais šaltiniais, charakteristikos*

	Laisvi šaltiniai (visi pacientai)	**Skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**	**p**
Pacientai	106	124	
Amžius (metai)	63,1 ± 6,9	62,9 ± 7,9	0,927
Priešinės liaukos tūris (cm^3) operacijos metu	41,7 ± 11,4	42,4 ± 11,1	0,493
Priešinės liaukos tūris po implantacijos (cm^3)	38,0 ± 10,6	37,6 ± 9,4	0,716
PSA (ng/ml)	5,9 ± 2,3	5,8 ± 2,7	0,712
Klinikinė stadija pagal TNM T1 T2	 69 37	 80 44	
Gleason suma (atvejai) <7 ≥7	 96 10	 104 20	
Rizikos grupė Mažos rizikos grupė (atvejai) Vidutinės rizikos grupė (atvejai)	 92 14	 96 28	
Implantuotų šaltinių skaičius	66,9±9,8	64,4±8,6	0,05
Vidutinis šaltinių aktyvumas (mCi)	0,498±0,06	0,498±0,05	0,982
Bendras implantuotų šaltinių aktyvumas (mCi)	32,6±6,8	32,0±5,5	0,755

Kadangi laisvų šaltinių implantacijos metodas buvo įdiegtas anksčiau, lyginta ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių grupė su laisvų šaltinių grupe, pastarojoje eliminavus pirmų 40 implantacijų duomenis, kurie buvo vertinti kaip mokymosi etapas (5.3.2 lentelė).

5.3.2 lentelė. *Pacientų grupių, kurioms buvo taikyta brachiterapija laisvais(be pirmų 40 implantacijų) ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtais šaltiniais, charakteristikos*

	Laisvi šaltiniai (ne pirmų 40 implantacijų)	**Skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**	**p**
Pacientai	66	124	
Amžius (metai)	62,5 ± 6,6	62,9 ± 7,9	0,667
Priešinės liaukos tūris (cm^3) operacijos metu	42,6 ± 11,5	42,4 ± 11,1	0,932
Priešinės liaukos tūris po implantacijos (cm^3)	38,6 ± 10,6	37,6 ± 9,4	0,513
PSA (ng/ml)	6,3 ± 2,5	5,8 ± 2,7	0,209
Klinikinė stadija pagal TNM T1 T2	 38 28	 80 44	
Gleason suma (atvejai) <7 ≥7	 56 10	 104 20	
Rizikos grupė Mažos rizikos grupė (atvejai) Vidutinės rizikos grupė (atvejai)	 54 12	 96 28	
Implantuotų šaltinių skaičius	67,5 ± 9,9	64,4±8,6	0,034
Vidutinis šaltinių aktyvumas (mCi)	0,506 ±0,06	0,498±0,05	0,390
Bendras implantuotų šaltinių aktyvumas (mCi)	33,4 ± 6,9	32,0±5,5	0,155

Nors šie implantavimo metodai buvo taikomi ne vienu metu, tačiau pacientų atrankos brachiterapijai kriterijai nesikeitė, dirbo ta pati brachiterapijos komanda. Todėl, vertinant 5.3.1 ir 5.3.2 lentelėse pateiktas pacientų grupių charakteristikas, galima teigti, kad lygintos panašios savo klinikinėmis charakteristikomis pacientų grupės.

5.4. Nepageidaujamo brachiterapijos Jodu-125 poveikio vertinimas

5.4.1. Šlapinimosi sutrikimai

Šlapinimosi sutrikimai vertinti naudojant TPSS (Tarptautinė prostatos simptomų skalė) klausimyną (Priedas 1). Pacientai klausimyną užpildydavo prieš brachiterapiją, praėjus 1 mėnesiui po procedūros ir kas 3 mėnesius tolesnių kontrolinių vizitų metu. Kai TPSS balų skaičius pasiekdavo iki brachiterapijos buvusį lygį plius 1 balas, tai vertinta kaip visiška šlapinimosi sutrikimų regresija [94]. Atlikta 192 brachiterapija gydytų pacientų šlapinimosi sutrikimų analizė, nes įtraukti tik tie pacientai, kurie užpildė ≥3 klausimynų.

5.4.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas

Tiesiosios žarnos pažeidimas vertintas pagal kraujavimo iš tiesiosios žarnos atsiradimą. Vertintas kraujavimo atsiradimo dažnumas, laikas nuo brachiterapijos procedūros iki kraujavimo epizodo atsiradimo.

5.4.3. Erekcijos sutrikimai

Erekcijos sutrikimai vertinti naudojant Tarptautinės erekcijos funkcijos rodiklio (TEFR-5, angl. *International Index of Erectile Function IIEF–5*) klausimyną (Priedas 2). Pacientai klausimyną užpildydavo prieš brachiterapiją, praėjus vienam mėnesiui po procedūros ir tolesnių kontrolinių vizitų metu kas 3 mėnesius. Pagal TERF-5 klausimyno rezultatus, vertinta, kad pacientams, kurių TEFR-5 balų skaičius ≥11, erekcijos sutrikimų nebuvo [90, 95, 96]. Iki implantacijos erekcijos sutrikimai buvo įvertinti 179 pacientams. Erekcijos sutrikimai po brachiterapijos vertinti tik tiems pacientams, kurių TEFR-5 balų skaičius iki implantacijos buvo ≥11.

5.5. Statistinės rezultatų analizės metodai

Surinkti duomenys buvo sukaupti kompiuterinėje duomenų bazėje, panaudojant kompiuterinę programą MS Access 2003. Skaičiavimai atlikti kompiuteriniu statistiniu paketu STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc). Analizuojant duomenis, buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos skirtumų tarp požymių dažnumo ir jų tarpusavio priklausomumo statistinės hipotezės. Lygindami kiekybinius duomenis, kurie neturi normaliojo skirstinio, taikėme neparametrinių dydžių lyginimo testus. Skirtumui tarp dviejų nepri-

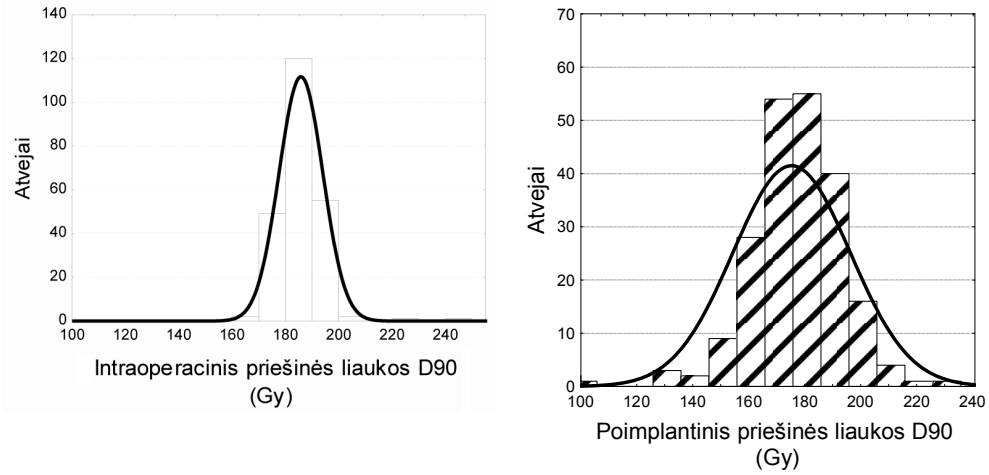
klausomų grupių nustatyti atliktas Mann-Whitney („U“) ir Wilcoxon testai. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui vertinti imtas chi kvadrato χ^2 kriterijus. Atsižvelgiant į imčių dydį, buvo taikytas tikslus Fišerio (mažoms imtims) ir asimptominis χ^2 kriterijus. Kaplano-Majerio metodas taikytas šlapinimosi ir erekcijos sutrikimų dinamikai įvertinti. Skirtumo tarp pacientų išgyvento laiko be požymio tiriamosiose grupėse statistinis reikšmingumas nustatytas naudojant *Log rank* ir *Breslow* kriterijus. Įvairių veiksnių įtaka gydymo nepageidaujamo poveikio atsiradimui buvo įvertinta atliekant vienmatę ir daugiamatę analizę. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas reikšmingumo lygmuo 95 proc. ($p<0,05$). Daugiamatei analizei atlikti buvo atrinkti tik tie veiksniai, kurių reikšmingumo lygmuo (p) *log rank* testu neviršijo 0,2.

6. REZULTATAI

6.1. Brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais kokybės vertinimas

Atliekant dozimetriją po implantacijos, dozimetriniai parametrai dėl šaltinių migracijos, priešinės liaukos traumos ir jos dydžio kitimų, atstumų tarp priešinės liaukos ir tiesiosios žarnos kitimų visuomet būna skirtingi nei implantavimo dieną. Geros dozimetrijos po implantacijos kriterijai yra: dozė, kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio, – D90 ≥160 Gy, priešinės liaukos tūris, apšvitintas paskirtąja doze V100 ≥90 proc., dozė, kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio, – D_u30 ≤200 Gy, tiesiosios žarnos tūris, apšvitintas paskirtąja doze V_R100 ≤0,5 cm³. Nėra pakankamai duomenų, kokios turi būti optimalios priešinės liaukos V150 ir V200 parametrų, atspindinčių implantacijos kokybę, reikšmės.

Implantacijos metu nustatyti šie priešinės liaukos dozimetrijos parametrai buvo (vidurkis ± standartinis nuokrypis): D90 = 185,8±8,2 Gy, V100=96,6± 1,6 proc., V150=57,1±6,7 proc. Dozimetrijos po implantacijos parametrai - D90=175,3±21 Gy, V100=93,5±6,0 proc., V150=58,0±11,5 proc. 6.1.1 paveiksle pateikti D90 verčių pasiskirstymas operacijos metu ir po implantacijos. D90 vertės po implantacijos buvo mažesnės ir buvo daugiau išsibarsčiusios (175±21,9 Gy) nei nustatytos implantacijos metu (185,8±8,2 Gy) ($p<0,001$) (6.1.1 pav.).



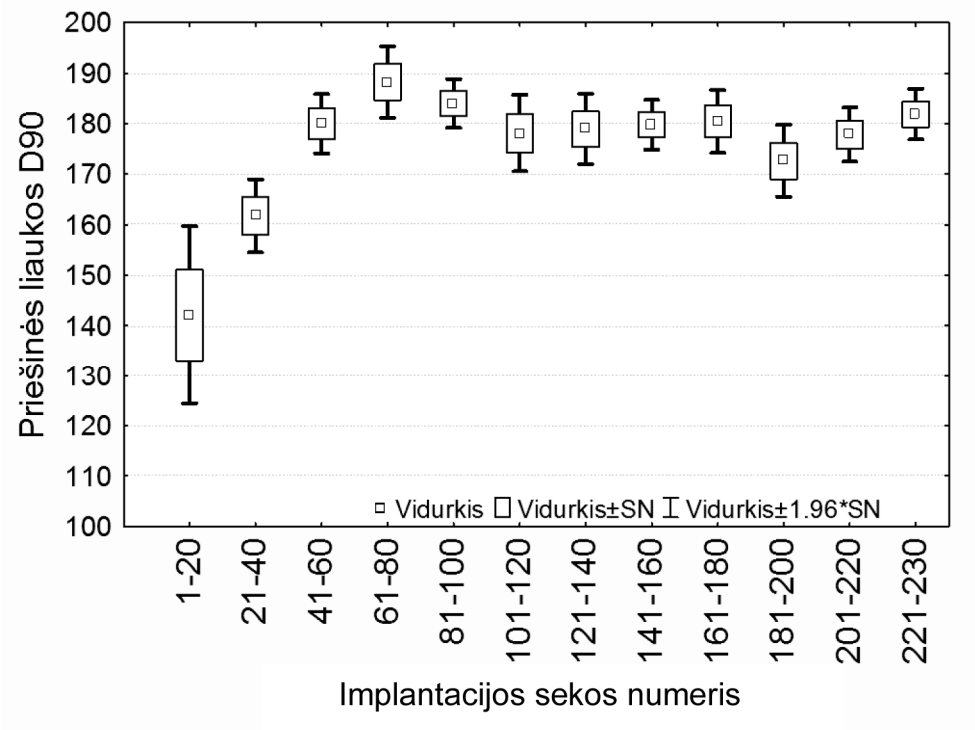
6.1.1 pav. *D90 reikšmės: operacijos metu ir po implantacijos*

Dozimetrinės priešinės liaukos V100 vertės (96,6±1,6 proc. ir 93,5±6,0 proc.) koreliavo su D90 verčių kitimu. Nustatėme, kad priešinės liaukos

dozimetrijos po implantacijos parametrai reikšmingai skyrėsi nuo parametrų operacijos metu, tačiau atitiko reikalavimus, keliamus implantacijos kokybei.

Šlaplės D_u30 implantacijos metu siekė 194,6±7,4 Gy (intervalas 168,0 – 231,0 Gy), o vertės po implantacijos siekė 207,8±27,0 Gy (intervalas 153,3 – 337,8) ($p<0,001$). Atitinkamai tiesiosios žarnos V_R100 – 0,19±0,16 cm^3 (intervalas 0–0,98 cm^3) ir 0,55±0,65 cm^3 (intervalas 0,01–4,82 cm^3) ($p<0,001$).

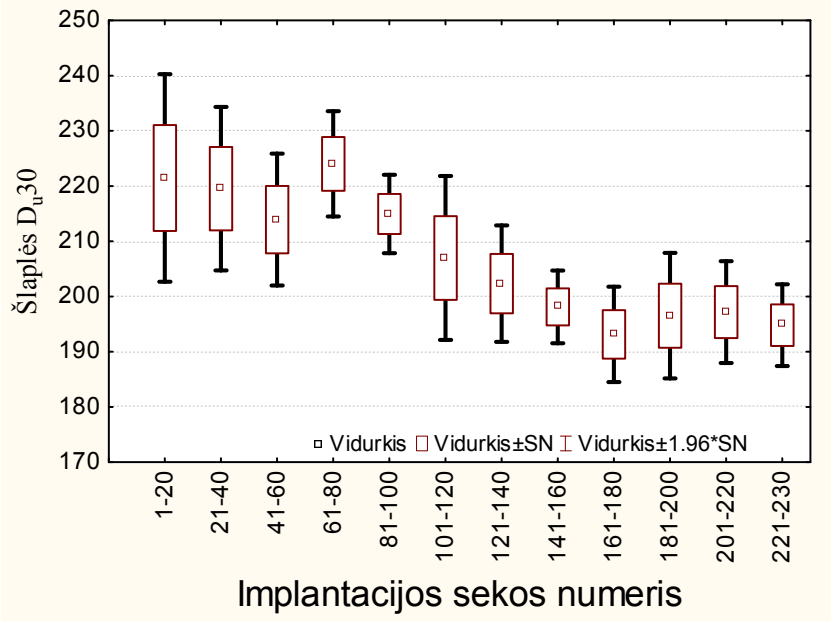
Siekiant įvertinti brachiterapijos komandos patyrimą ir „mokymosi kreivę“, pacientai pagal implantacijos eilės numerį buvo padalinti į grupes po 20. Priešinės liaukos D90 kitimo dinamika pagal paciento eilės numerį pateikiama 6.1.2 paveiksle.



6.1.2 pav. *Priešinės liaukos D90 po implantacijos priklausomybė nuo implantacijos sekos numerio*

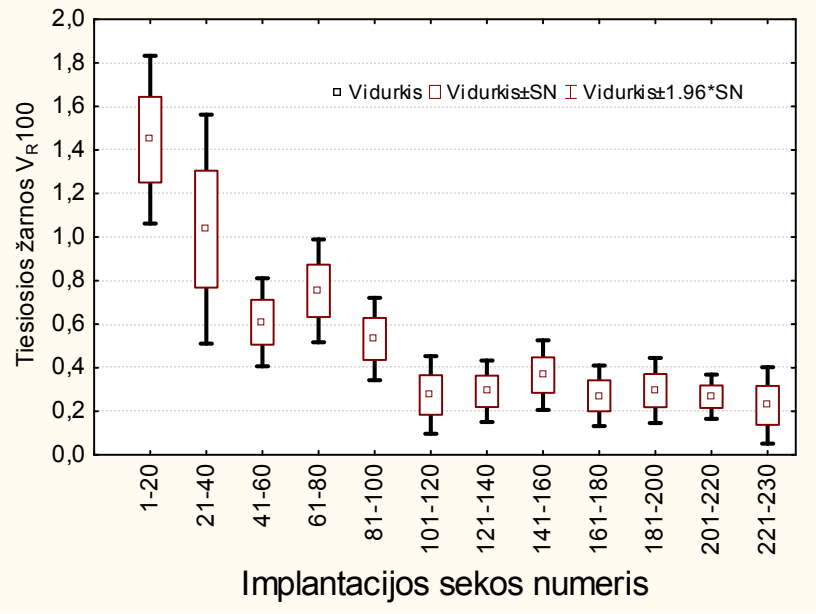
Pirmiems 40 pacientų, kuriems buvo implantuoti laisvi šaltiniai, priešinės liaukos D90 po implantacijos siekė 151,9±31,2 Gy. Tęsiant brachiterapijos procedūras (implanto numeris >40), pastebėtas reikšmingas D90 padidėjimas – 180,2±13,8 Gy ($p<0,001$).

Šlaplės D_u30 vertės taip pat kito pagal implantacijos sekos numerį – 220,5±37,1 pirmųjų 40 pacientų grupėje ir 204,9±23,5 Gy vėlesnėje grupėje ($p=0,001$) (6.1.3 pav.).



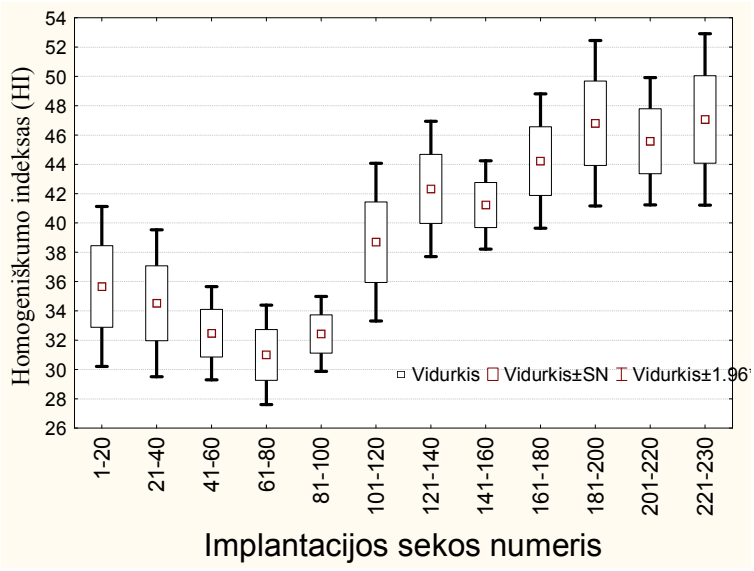
***6.1.3 pav**. Šlaplės D_u30 po implantacijos priklausomybė nuo implantacijos sekos numerio*

Tokia pati tendencija pastebėta ir vertinant tiesiosios žarnos apšvitos rezultatus (V_R100). Pirmųjų implantacijų metu gauti V_R100 rezultatai (paciento nr. 1-40) reikšmingai skyrėsi nuo vėlyvesniųjų pacientų implantacijų (1,2±1,0 cm^3 vs. 0,4±0,4 cm^3, $p<0,001$) (6.1.4 pav.).



6.1.4 pav. *Tiesiosios žarnos V_R100 po implantacijos priklausomybė nuo implantacijos sekos numerio*

Didėjant implantacijos sekos numeriui, gerėjo implantacijos homogeniškumo indeksas (6.1.5 pav.).



6.1.5 pav. *Homogeniškumo indekso priklausomybė nuo implantacijos sekos numerio*

Pirmųjų implantacijų metu pasiektas implantų homogeniškumas (paciento Nr. 1-40) reikšmingai skyrėsi nuo vėlyvesniųjų brachiterapijos procedūrų (35,1±11,5 vs. 39,8±10,7, $p<0.016$). Įdiegiant naują gydymo metodą, susiduriama su tam tikru mokymosi periodu, kuris mūsų tyrimo metu apėmė pirmuosius keturiasdešimt pacientų.

6.2. Dviejų Jodo-125 šaltinių implantavimo metodų palyginimas

Brachiterapijos metodų skirtumai įvertinti analizuojant skirtingais laikotarpiais gydytų pacientų, kuriems brachiterapija taikyta laisvais arba skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtais šaltiniais, duomenys. Siekdami objektyvaus palyginimo, išskyrėme į atskirą grupę pacientus, kuriems buvo implantuoti laisvi šaltiniai po į „mokymosi kreivę“ papuolusių pacientų. Buvo lyginta visa pacientų, kuriems implantuoti laisvi šaltiniai, grupė su skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių pacientų grupe ir laisvų šaltinių grupė be pirmųjų 40 pacientų su skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių grupe (6.2.1 lentelė).

6.2.1 lentelė. *Pacientų, kuriems buvo taikyta brachiterapija laisvais ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtais šaltiniais, grupių charakteristikos (su ir be „mokymosi kreivės“)*

Dozimetrijos po implantacijos parametras	**Laisvi šaltiniai (visa grupė)**	**Laisvi šaltiniai (be pirmų 40 implantų)**	**Skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**	**p**
Pacientų skaičius	106	62	124	
Priešinės liaukos tūris (cm^3)	37,6±9,7	38,6±10,6	39,5±9,6	0,513 0,12
Priešinės liaukos V100 (proc.)	92,4±7,6	95,5±2,4	94,9± 3,2	0,206 0,001*
Priešinės liaukos V150 (proc.)	62,1±11,0	65.3±8,1	53,2±10,0	<0,001* <0,001
Priešinės liaukos V200 (proc.)	34,4±11,8	35,1±7,5	24,3±6,9	<0,001* <0,001*
Priešinės liaukos D90 (Gy)	172,3±27,5	184,7±15,0	177,9±12,7	0,002* 0,04*
Priešinės liaukos D50 (Gy)	267,3±30,1	274,2±25,3	247,4±20,7	<0,001* <0,001*
Šlaplės D_u90 (Gy)	131,0±29,5	139,8±25,4	136,3±20,2	0,317 0,12
Šlaplės D_u30 (Gy)	219,3±29,6	218,6±24,1	197,4±19,5	0,001* <0,001*
Šlaplės D_u10 (Gy)	241,6±48,8	234,3±31,9	212,3±24,0	<0,001* <0,001*
Tiesiosios žarnos V_R100 (cm^3)	0,85±0,8	0,6±0,47	0,3±0,3	<0,001* <0,001*
HI (proc.)	33,0±9,2	31,8±7,3	44,0±9,8	<0,001* <0,001*

*Statistiškai reikšminga.

Kadangi laisvų šaltinių implantacijos metodas buvo įdiegtas anksčiau, išsamesnė analizė atlikta laisvų šaltinių grupėje, eliminavus pirmus 40 implantacijų duomenis, kurie buvo vertinti kaip mokymosi etapas. Duomenys operacijos metu ir duomenys po implantacijos pateikiami 6.2.2 lentelėje.

6.2.2 lentelė. *Laisvų šaltinių ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių reikšmių operacijos metu ir reikšmių po implantacijos palyginimas*

	Reikšmės operacijos metu			**Reikšmės po implantacijos**		
	Laisvi šaltiniai	**Skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**	**p**	**Laisvi šaltiniai**	**Skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**	**p**
Pacientų skaičius	62	124		62	124	
Priešinės liaukos tūris (cm^3)	42,6±11,5	42,7±11,1	0,932	38,6±10,6	39,5±9,6	0,513
Priešinės liaukos V100 (proc.)	96,1±1,73	96,8±1,3	<0,001*	95,5±2,4	94,9± 3,2	0,206
Priešinės liaukos V150 (proc.)	61,4±5,6	54,8±5,4	<0,001*	65,3±8,1	53,2±10,0	<0,001*
Priešinės liaukos V200 (proc.)	27,3±5,4	22,6±3,9	<0,001*	35,1±7,5	24,3±6,9	<0,001*
Priešinės liaukos D90 (Gy)	186,4±9,6	185,7±7,5	0,595	184,7±15,0	177,9±12,7	0,002*
Priešinės liaukos D50 (Gy)	262,0±12,8	247,0±24,5	<0,001*	274,2±25,3	247,4±20,7	<0,001*
Šlaplės D_u90 (Gy)	112,6±12,2	120,5±15,4	<0,001*	139,8±25,4	136,3±20,2	0,317
Šlaplės D_u30 (Gy)	198,2±6,8	193,2±5,9	<0,001*	218,6±24,1	197,4±19,5	0,001*
Šlaplės D_u10 (Gy)	206,4±7,7	201,3±7,7	<0,001*	234,3±31,9	212,3±24,0	<0,001*
Tiesiosios žarnos V_R100 (cm^3)	0,26 ±0,2	0,15±0,1	<0,001*	0,6±0,47	0,3±0,3	<0,001*
HI (proc.)	36,1±5,3	43,4±5,6	<0,001*	31,8±7,3	44,0±9,8	<0,001*

*Statistiškai reikšminga.

Siekiant išsiaiškinti dviejų metodų skirtumus, privalumus ir trūkumus, reikšmingas charakteristikas sudėjome į atskiras lenteles (6.2.3 ir 6.2.4).

6.2.3 lentelė. Laisvų šaltinių ir skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių *implantacijos metodų privalumai*

Geriau – laisvi šaltiniai (visa grupė)	**Geriau – skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**
Šlaplės D_u90 (Gy)- statistiškai patikimo skirtumo nebuvo	Priešinės liaukos V100 (proc.)* Priešinės liaukos V150 (proc.)* Priešinės liaukos V200 (proc.)* Priešinės liaukos D90 (Gy)* Priešinės liaukos D50 (Gy)* Šlaplės D_u30 (Gy)* Šlaplės D_u10 (Gy)* Tiesiosios žarnos V_R100 (cm^3)* HI (proc.)*

*Statistiškai reikšminga.

Siekdami išvengti „mokymosi kreivės“ įtakos, pateikiame lentelėje dviejų metodų privalumus be pirmųjų 40 pacientų laisvų šaltinių grupėje. Sujungtų kintamo ilgio grandinėles šaltinių grupėje „mokymosi kreivės“ nebuvo, nes jau buvo įgytas brachiterapijos procedūros atlikimo patyrimas (6.2.4 lentelė).

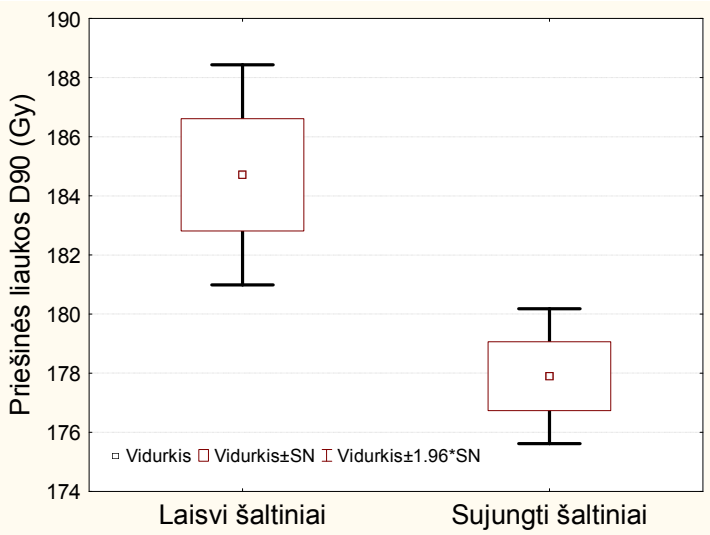
6.2.4 lentelė. *Laisvų šaltinių be „mokymosi kreivės“ ir sujungtų į kintamo ilgio grandinėles šaltinių implantacijos metodų privalumai*

Geriau – laisvi šaltiniai (be pirmų 40 implantų)	**Geriau – skirtingais atstumais į grandinėlę sujungti šaltiniai**
Priešinės liaukos D90 (Gy)*	Priešinės liaukos V150 (proc.)* Priešinės liaukos V200 (proc.)* Priešinės liaukos D50 (Gy)* Šlaplės D_u30 (Gy)* Šlaplės D_u10 (Gy)* Tiesiosios žarnos V_R100 (cm^3)* HI (proc.)*

*Statistiškai reikšminga.
Priešinės liaukos V100 (proc.) abiejose grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė.
Šlaplės D_u90 (Gy) abiejose grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė.

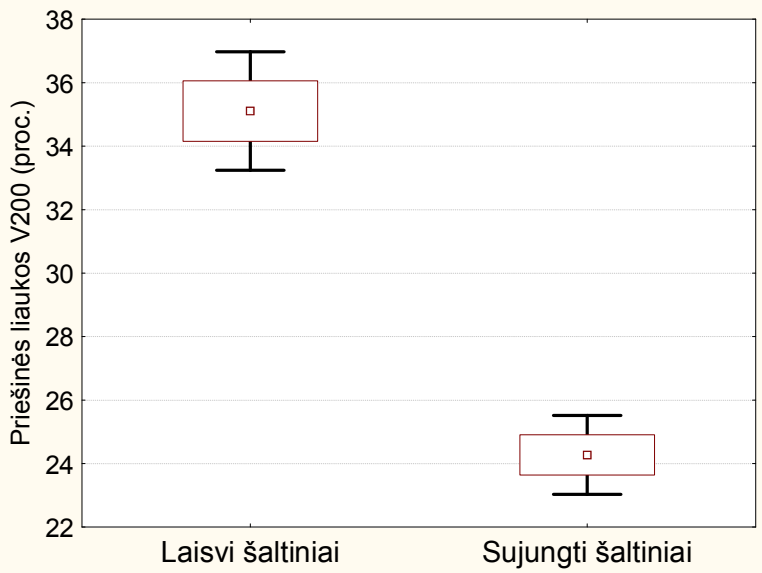
Panaudojant laisvus šaltinius, pavyksta didesne doze apšvitinti priešinės liaukos tūrį, bet iškyla dozės homogeniškumo problema, neišvengiama „karštų“ apšvitinimo sričių, tai atspindi V150 ir V200 aukštos reikšmės. Panaudojant skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtus šaltinius, pavyksta užtikrinti dozės paskirstymo tolygumą, išvengti per didelės apšvitos atskiroms priešinės liaukos vietoms ir didesnio šlaplės bei tiesiosios žarnos apšvitinimo.

Pagrindiniai abiejų implantavimo metodų implantacijos parametrai statistiškai patikimai nesiskyrė: priešinės liaukos V100 siekė 95,5±2,4 proc. laisvų šaltinių grupėje ir 94,9±3,2 proc. skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių grupėje (p=0,206), tačiau laisvų šaltinių grupėje pavyko pasiekti geresnių priešinės liaukos D90 parametrų (184,7±15,0 Gy ir 177,9±12,7 Gy, p=0,002). (6.2.1 pav.).

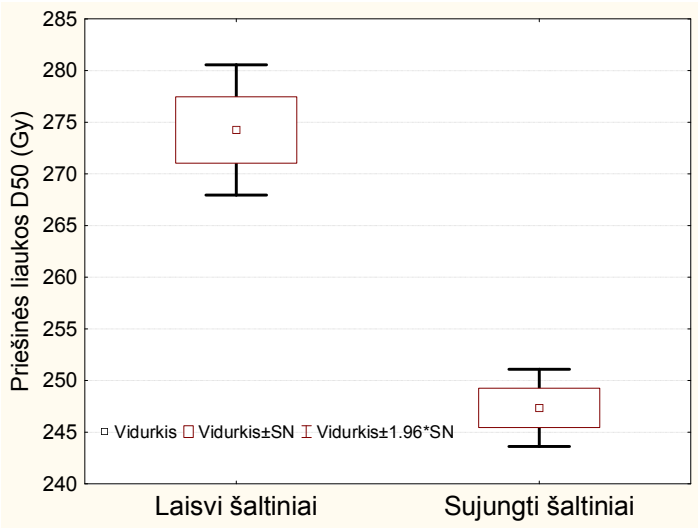


6.2.1 pav. *Dviejų brachiterapijos metodų priešinės liaukos D90*

Tačiau šis rezultatas pasiektas implanto dozės netolygumo sąskaita. Parametrai, kurie parodo labai didele doze apšvitintos priešinės liaukos apimtį (priešinės liaukos V150, V200 ir D50), buvo statistiškai reikšmingai didesni laisvų šaltinių grupėje (6.2.2 pav., 6.2.3 pav).

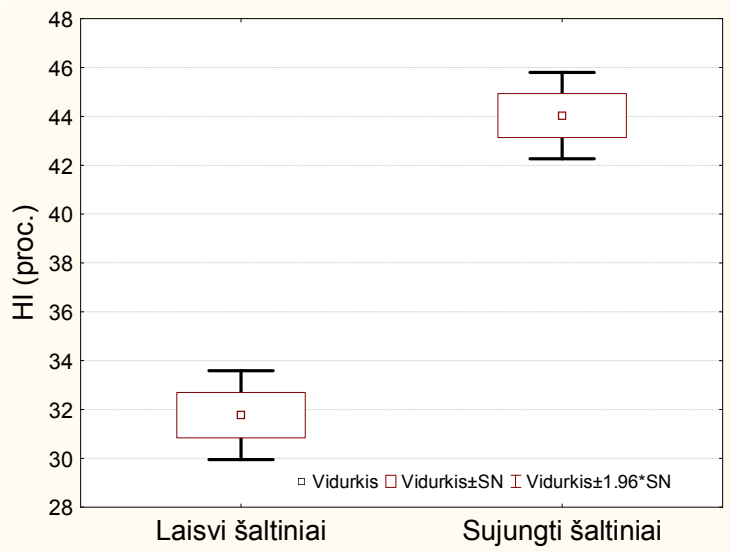


6.2.2 pav. *Priešinės liaukos V200 priklausomybė nuo brachiterapijos metodo*



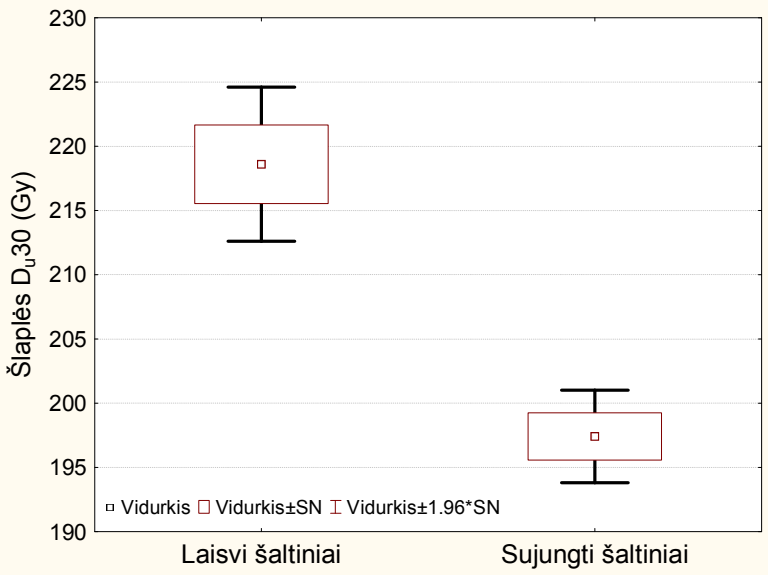
6.2.3 pav. *Priešinės liaukos D50 priklausomybė nuo brachiterapijos metodo*

Homogeniškumo indeksas (HI) buvo geresnis, implantuojant skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtus šaltinius (31,8±7,3 proc. vs 44,0±9,8, p<0,001). (6.2.4 pav.).



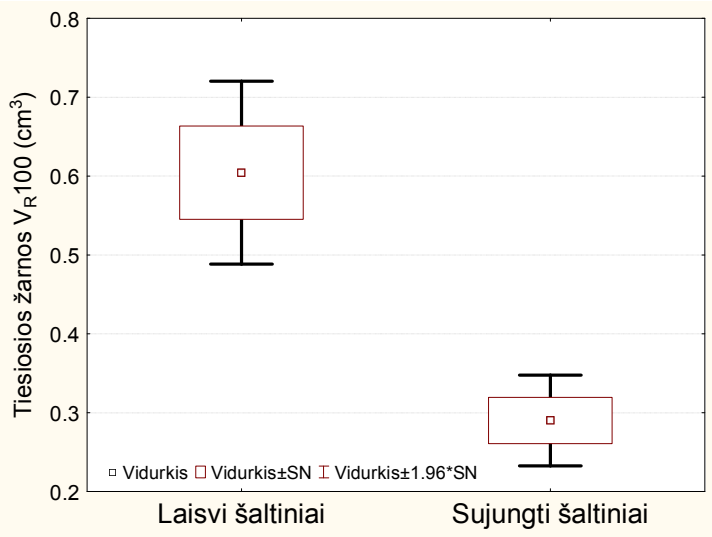
6.2.4 pav. *Dviejų brachiterapijos metodų homogeniškumo indeksas (HI)*

Laisvų šaltinių grupėje pastebėta ir didesnė kritinių organų apšvita. Dozė, kuria apšvitinama 30 ir 10 procentų šlaplės tūrio, siekė 218,6±24,1 Gy ir 234,3±31,9 laisvų šaltinių grupėje, 197,4±19,5 Gy ir 212,3±24,0 Gy skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių grupėje ($p<0,001$) (6.2.5 pav.).



6.2.5 pav. *Šlaplės D_u30 priklausomybė nuo brachiterapijos metodo*

Tiesiosios žarnos apšvita, t. y. tiesiosios žarnos tūris, kuris apšvitinamas paskirtąja doze (V_R100), laisvų šaltinių grupėje sudarė 0,6±0,47 cm^3, o skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių grupėje – 0,3±0,3 cm^3 ($p<0,001$) (6.2.6 pav.).



6.2.6 pav. *Tiesiosios žarnos V_R100 priklausomybė nuo brachiterapijos metodo*

Dozimetriniai parametrai, kurie charakterizuoja implanto homogeniškumą ir kritinių organų apšvitą, buvo geresni naudojant skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtus šalinius.

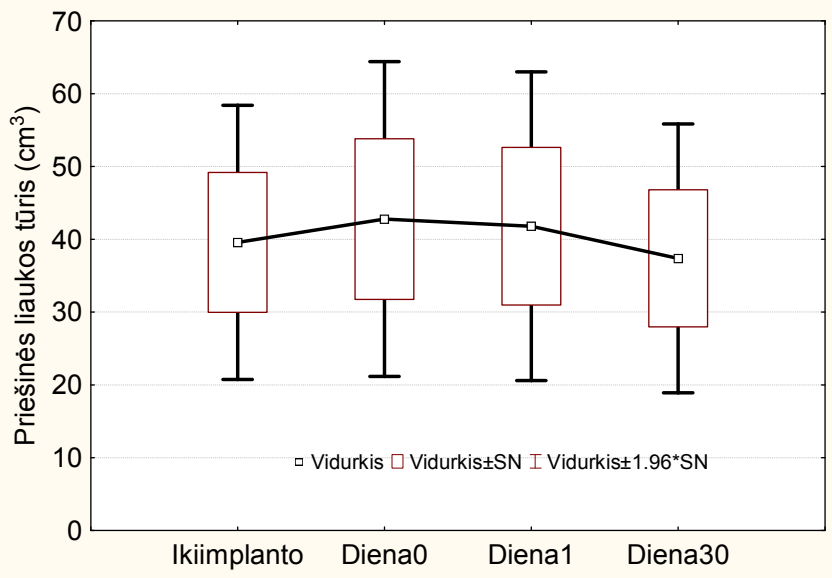
Vertinant Jodo-125 šaltinių implantacijos kokybę, skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių privalumai, palyginti su laisvais šaltiniais, yra homogeniškesnis jonizuojančiosios spinduliuotės dozės pasiskirstymas priešinėje liaukoje ir mažesnė šlaplės ir tiesiosios žarnos apšvita.

6.3. Dozimetrijos po implantacijos atlikimo laiko įtaka implantacijos rezultatų vertinimui

Ieškodami atsakymo į klausimą, kada geriausia atlikti dozimetriją po implantacijos, palyginome dozimetrinius parametrus pirmąją dieną po implantacijos ir 30-tą dieną po jos.

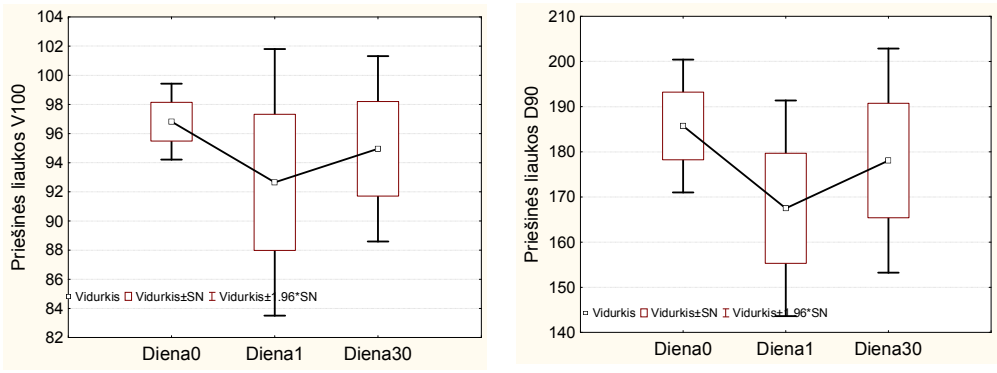
Priešinės liaukos tūris kito nuo 39,6±9,6 cm^3 prieš brachiterapiją iki 42,8±11,0 cm^3 procedūros metu. Laikotarpiu po implantacijos pastebėtas

priešinės liaukos tūrio mažėjimas iki 41,8±10,8 cm^3 pirmą dieną po implantacijos ir 37,4 ± 9,4 cm^3 30-tą dieną po implantacijos (6.3.1 pav.).



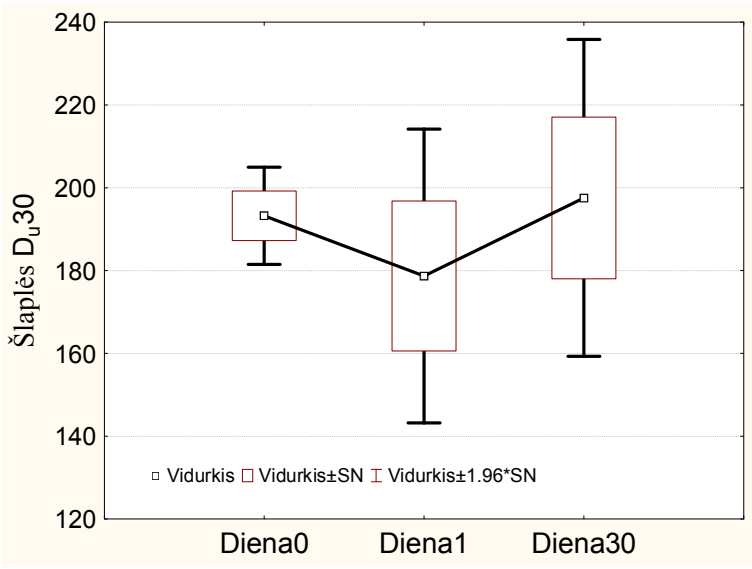
6.3.1 pav. Priešinės liaukos tūrio kitimas

Priešinės liaukos apšvitą apibūdinantys V100 ir D90 rodikliai pirmą dieną po implantacijos buvo mažesni nei nustatyta procedūros metu (V100 – 98,8±1,3 proc. ir 92,7±4,7 proc., D90 – 185,7±7,5 Gy ir 167,5±12,2 Gy) (6.3.2 pav.). 30-tos dienos dozimetrija parodė, kad šie parametrai vėl didėja ir beveik pasiekia reikšmes, buvusias operacijos metu (V100 – 95,1±3,4 proc., D90 – 178,01±12,3 Gy). Tai vyksta dėl besikeičiančio priešinės liaukos dydžio ir kartu dėl atstumo tarp šaltinių.



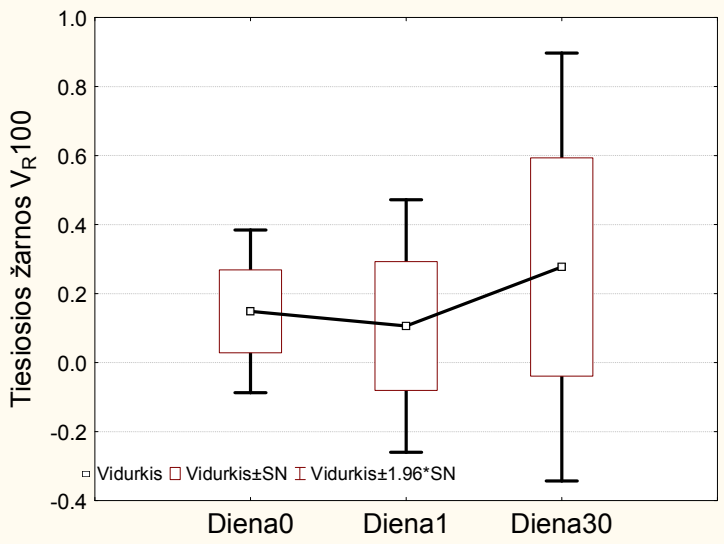
6.3.2 pav. *Priešinės liaukos V100 ir D90 kitimas pagal dozimetrijos atlikimo laiką*

Panaši kitimų dinamika pastebėta ir vertinant šlaplės ir tiesiosios žarnos apšvitos rezultatus. Brachiterapijos procedūros metu pasiekta šlaplės D_u30 vertė siekė 193,2±6,0 Gy, pirmą dieną po implantacijos – 178,7±18,1 Gy ir 30-tą dieną po implantacijos 197,6±19,5 Gy (6.3.3 pav.).



6.3.3 pav. *Šlaplės D_u30 (dozės, kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio) kitimas pagal dozimetrijos atlikimo laiką*

Tiesiosios žarnos V_R100 procedūros metu siekė 0,14 ± 0,12 cm^3, pirmą dieną po procedūros – 0,1±0,18 cm^3, praėjus 30 dienų po brachiterapijos, – 0,28±0,31 cm^3 (6.3.4 pav.).



6.3.4 pav. *Tiesiosios žarnos V_R100 kitimas pagal dozimetrijos atlikimo laiką*

Pirmą dieną po implantavimo parametrų, nusakančių apšvitinimo kokybę (D90, V100), reikšmės gaunamos mažesnės, nes dėl priešinės liaukos trauminio paburkimo padidėja prostatos tūris, ir Jodo-125 šaltiniai nutolsta vienas nuo kito. Praėjus 30 dienų, sumažėjus prostatos tūriui, Jodo-125 šaltiniai radialine kryptimi priartėja vienas prie kito, todėl D90 ir V100 reikšmės gaunamos didesnės, tuo pat metu ir artimesnės dozimetriniams parametrams, buvusiems operacijos metu. Šlaplės ir tiesiosios žarnos dozimetrinių parametrų kitimui įtaką taip pat daro edema. Pirmąją dieną po implantacijos, padidėjus prostatos tūriui, Jodo-125 šaltiniai nutolsta nuo šlaplės ar tiesiosios žarnos, todėl tikslesnis šių organų apšvitinimo vertinimas gaunamas 30-tą dieną po implantacijos.

6.4. Nepageidaujamas priešinės liaukos vėžio gydymo Jodo-125 šaltiniais poveikis

6.4.1. Šlapinimosi sutrikimai

Analizuojami 192 pacientų duomenys, nes šie pacientai užpildė 3 ar daugiau TPSS klausimynus. Visiems pacientams diagnozuotas ankstyvas priešinės liaukos vėžys (T1b – T2b, Gleason balų suma nuo 5 iki 7, prostatos specifinio antigeno kiekis – 5,8±2,6 ng/ml.). Gydytų pacientų dozimetriniai parametrai operacijos metu ir po implantacijos pateikiami 6.4.1.1 lentelėje.

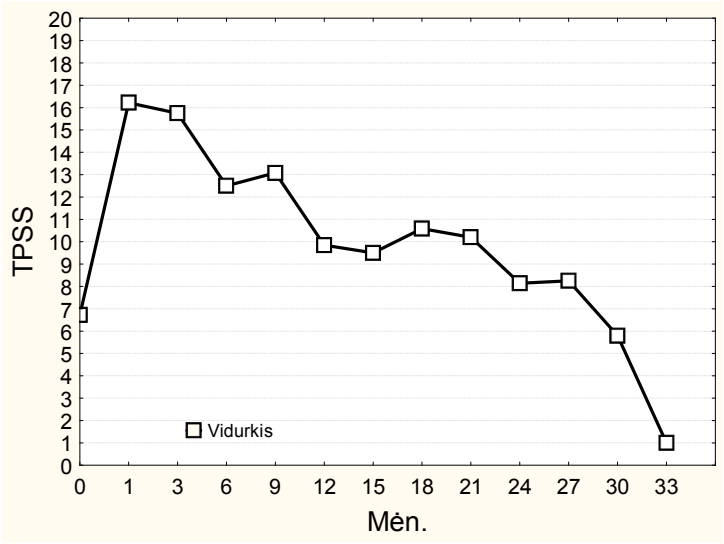
6.4.1.1 lentelė. *Dozimetriniai parametrai operacijos metu ir po implantacijos*

Parametras	Duomenys operacijos metu	Duomenys po implantacijos
Priešinės liaukos V100 (proc.)	96,6±1,7	93,2±6,8
Priešinės liaukos V150 (proc.)	57,8±7,1	58,8±14,8
Priešinės liaukos V200 (proc.)	24,7±5,0	28,4±10,9
Priešinės liaukos D90 (Gy)	186,2±7,7	174,2±24,4
Priešinės liaukos D50 (Gy)	255,2±13,0	258,3±29,8
Šlaplės D_u90 (Gy)	115,6±14,4	132,0±26,2
Šlaplės D_u30 (Gy)	194,2±7,3	205,2±28,4
Šlaplės D_u10 (Gy)	202,3±8,1	222,0±43,5

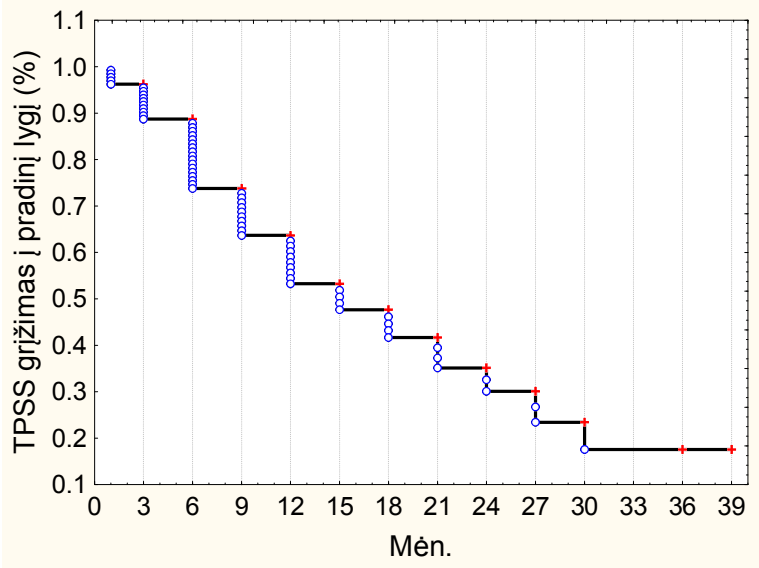
TPSS balų mediana iki brachiterapijos buvo 6 balai (vidurkis 6,7 ± 4,89 balo). Maksimalaus TPSS balų skaičiaus po implantacijos mediana siekė 16 balų (vidurkis 16,2±7,9 balo). Maksimalų lygį TPSS balų skaičius pasiekdavo praėjus vidutiniškai 1–3 mėnesiams po radioaktyviųjų šaltinių implantacijos (6.4.1.1 pav.).

6.4.1.2 paveiksle pateikiama Kaplano-Majerio analizė, parodanti pacientų, kuriems TPSS balų skaičius grįžo į pradinį lygį, skaičiaus kitimą laikui bėgant. Po 15 mėnesių stebėjimo 50 proc. pacientų TPSS balų skaičius grįžo į iki brachiterapijos buvusį lygį.

Vienmatė ir daugiamatė (daugiamatei analizei buvo atrinkti tik tie veiksniai, kurių reikšmingumo lygmuo (p) neviršijo 0,2 vienmatėje analizėje) analizės identifikavo tik vieną parametrą, nulemiantį TPSS balų skaičiaus grįžimą į pradinį lygį, – TPSS balų skaičius prieš implantaciją (6.4.1.2 lentelė).



6.4.1.1 pav. *TPSS balų skaičiaus kitimo dinamika*



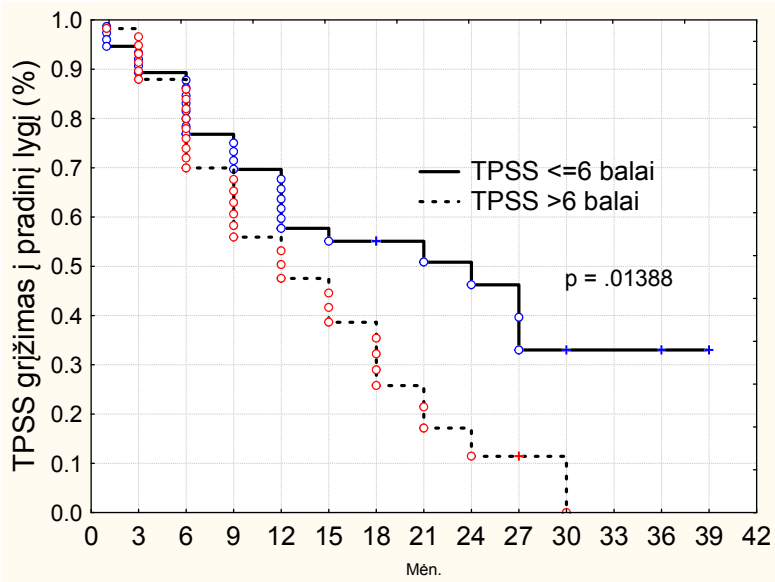
6.4.1.2 pav. *TPSS balų skaičiaus grįžimas į pradinį lygį*

6.4.1.2 lentelė. *Veiksnių, darančių įtaką TPSS balų skaičiaus grįžimui į pradinį lygį, analizė*

	Vienmatė analizė (p)	**Daugiamatė analizė (p)**
Amžius	0,791	
Gleason suma	0,639	
PSA prieš brachiterapiją	0,882	
Pradinis priešinės liaukos tūris	0,180	0,272
Implantuotų šaltinių skaičius	0,910	
Vidutinis šaltinių aktyvumas	0,325	
Bendras implantuotų šaltinių aktyvumas	0,772	
TRUG priešinės liaukos tūris operacijos metu	0,895	
Priešinės liaukos V100 operacijos metu	0,626	
Priešinės liaukos V150 operacijos metu	0,184	0,132
Priešinės liaukos V200 operacijos metu	0,602	
Priešinės liaukos D90 operacijos metu	0,349	
Priešinės liaukos D50 operacijos metu	0,437	
Priešinės liaukos tūris po implantacijos	0,849	
Priešinės liaukos V100 po implantacijos	0,783	
Priešinės liaukos V150 po implantacijos	0,387	
Priešinės liaukos V200 po implantacijos	0,388	
Priešinės liaukos D90 po implantacijos	0,946	
Priešinės liaukos D50 po implantacijos	0,449	
TRUG šlaplės tūris operacijos metu	0,671	
Šlaplės D90 operacijos metu	0,414	
Šlaplės D30 operacijos metu	0,149	0,106
Šlaplės D10 operacijos metu	0,124	0,103
Šlaplės tūris po implantacijos	0,143	0,143
Šlaplės D90 po implantacijos	0,590	
Šlaplės D30 po implantacijos	0,506	
Šlaplės D10 po implantacijos	0,265	
Brachiterapijos sistema	0,535	
Implantacijos data	0,535	
TPSS prieš brachiterapiją	0,004*	0,006*

*Statistiškai reikšminga.

Kaplano-Majerio analizė parodė, kad pacientams, kurių TPSS balų skaičius iki implantacijos buvo mažiau nei 6 balai, TPSS balų skaičius grįžo į pradinį lygį daug vėliau nei pacientams, kurių pradinis TPSS balų skaičius buvo didesnis (6.4.1.3 pav.).



6.4.1.3 pav. *TPSS balų skaičiaus grįžimas į pradinį lygį pagal šlapinimosi sutrikimus iki implantacijos*

Nustatyta, kad ryškiausi šlapinimosi sutrikimai buvo praėjus 1–3 mėnesiams po radioaktyviųjų šaltinių implantacijos, o į iki brachiterapijos buvusį lygį 50 proc. pacientų grįžo per 15 stebėsenos mėnesių. Šlapinimosi būklė prieš brachiterapiją yra reikšmingas prognostinis veiksnys, numatant šlapinimosi sutrikimų išnykimo trukmę po gydymo.

6.4.2. Tiesiosios žarnos pažeidimas

Protarpinis kraujavimas iš tiesiosios žarnos atsirado 8 pacientams – 3,5 proc. Kadangi kraujavimas iš tiesiosios žarnos buvo retas įvykis, išsamiau išanalizuotos kiekvieno paciento klinikinės ir dozimetrinės charakteristikos (6.4.2.1 lentelė).

6.4.2.1 lentelė. *Pacientų, kuriems atsirado kraujavimas iš tiesiosios žarnos, charakteristikos*

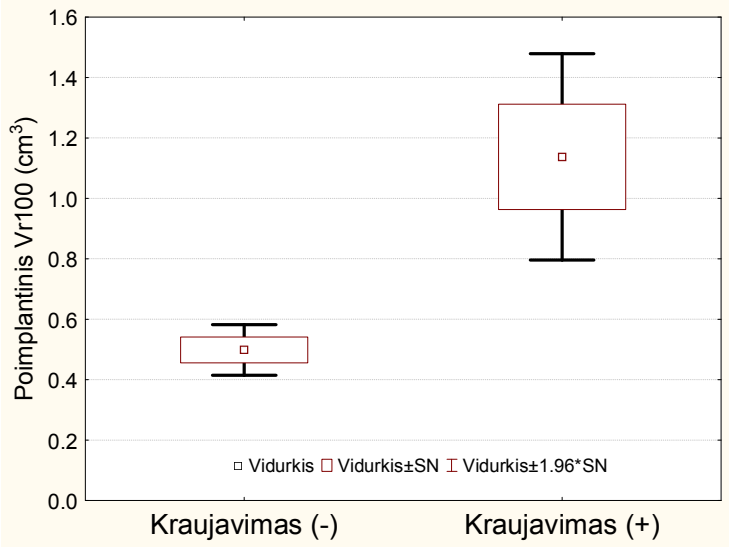
Paciento Nr	**21**	**22**	**30**	**43**	**102**	**113**	**151**	**193**
Amžius (metai)	68,7	69,8	70,3	55,7	56,1	50,7	71,9	74,7
Laikas iki kraujavimo (mėnesiai)	19,6	10,4	26,7	19,1	16,4	17,7	17,4	17,0
Priešinės liaukos tūris po implantacijos (cm^3)	30,0	17,9	45,6	28,2	24,1	51,4	42,9	26,8
Priešinės liaukos D90	145,8	133,6	173,3	156,6	178,7	176,9	160,2	171,6
Priešinės liaukos V100	85,6	81,7	92,8	89,3	95,6	94,0	90,1	92.5
Homogeniškumo indeksas	31,5	35,8	26,0	30,9	30,5	34,7	44,9	34,6
Implantuotų šaltinių skaičius	49	50	75	70	56	75	72	60
Vidutinis šaltinių aktyvumas (mCi)	0,565	0,383	0,558	0,443	0,443	0,568	0,483	0,483
Bendras implantuotų šaltinių aktyvumas (mCi)	27,7	19,1	41,9	31,0	24,8	42,6	34,8	29,0
Tiesiosios žarnos V_R100 (cm^3) po implantacijos	1,75	0,94	0,76	1.35	1,57	1,26	0,21	1,16
Brachiterapijos metodas: Laisvi šaltiniai Sujungti šaltiniai	+	+	+	+	+	+	+ +	+ +

Laiko iki kraujavimo atsiradimo mediana – 18 mėnesių (intervalas 10,4–26,7 mėn.). 75 proc. pacientų kraujavimas iš tiesiosios žarnos atsirado antraisiais metais po brachiterapijos. Lyginant pacientus, kuriems pasireiškė ir kuriems nepasireiškė kraujavimas, klinikiniai ir dozimetriniai parametrai nesiskyrė, išskyrus tiesiosios žarnos V_R100, t.y. tiesiosios žarnos tūris apšvitintas 100 proc. paskirtąja doze (6.4.2.2 lentelė, 6.4.2.1 pav.).

6.4.2.2 lentelė. *Tiesiosios žarnos V_R100 pacientams, kuriems pasireiškė ir kuriems nepasireiškė kraujavimas iš tiesiosios žarnos*

	Kraujavimas pasireiškė	**Kraujavimo nebuvo**	**p**
V_R100 (cm^3, vidurkis) operacijos metu	0,18±0,16	0,29±0,13	0,065
V_R100 (cm^3, vidurkis) po implantacijos	0,5±0.6	1,14±0,49	0,005*

*Statistiškai reikšminga.



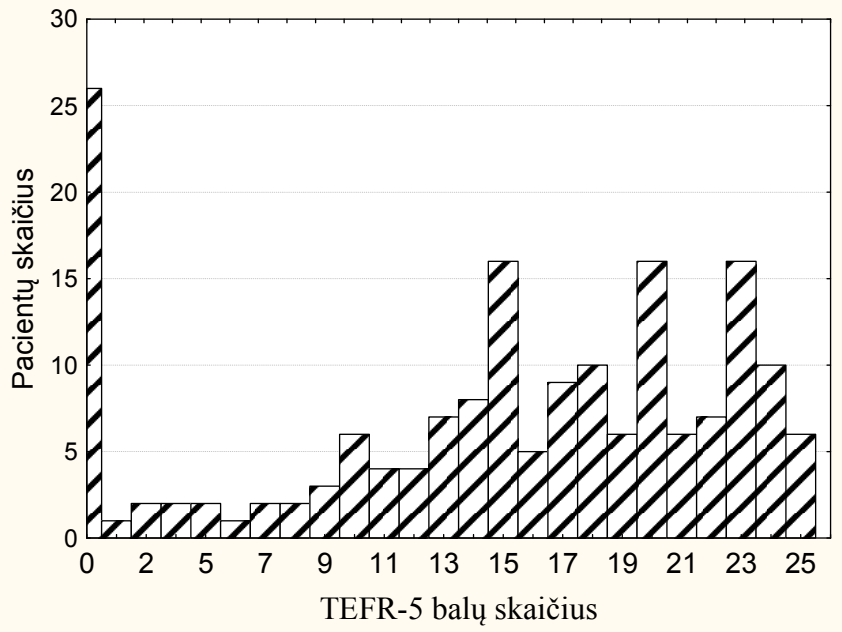
6.4.2.1 pav. *Tiesiosios žarnos Vr100po implantacijos pacientams, kuriems pasireiškė ir kuriems nepasireiškė kraujavimas iš tiesiosios žarnos*

Po brachiterapijos vertinant tiesiosios žarnos tūrį, apšvitintą paskirtąja doze, nustatyta, kad didesnis apšvitintas tūris buvo reikšmingai susijęs su kraujavimo iš tiesiosios žarnos rizika.

6.4.3. Erekcijos sutrikimai

Analizuojami 179 pacientų, kurie pildė Tarptautinės erekcijos funkcijos rodiklio (TEFR-5, angl. *International Index of Erectile Function IIEF–5*) tyrimo klausimynus, duomenys.

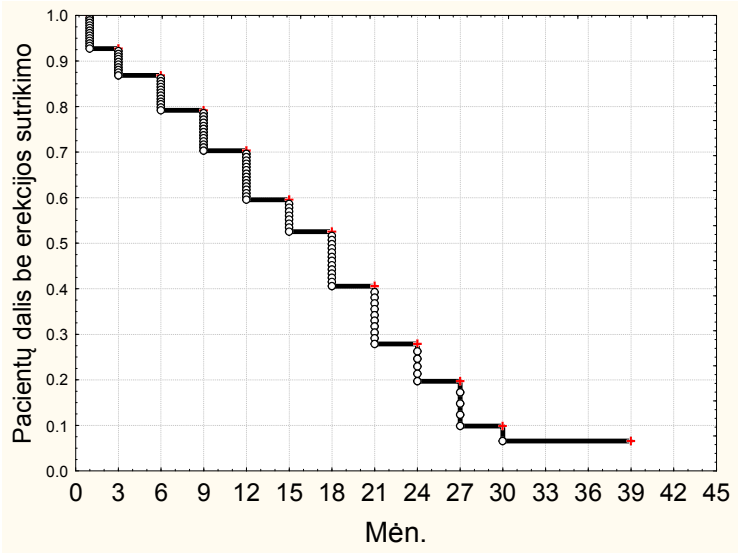
Pacientų pasiskirstymą pagal i TEFR-5 balų skaičių iki implantacijos parodo 6.4.3.1 paveikslas.



6.4.3.1 pav. *Pacientų pasiskirstymas pagal TEFR-5 balų skaičių iki implantacijos*

Pagal TERF-5 klausimyno rezultatus, pacientai, kurių TEFR-5 balų skaičius ≥11, vertinami kaip be erekcijos sutrikimų [96, 90]. Iš 179 pacientų be erekcijos sutrikimų buvo 130 (72,6 proc.), 49 (27,4 proc.) nustatyti erekcijos sutrikimai. TEFR-5 balų mediana pacientams, kuriems nebuvo erekcijos sutrikimų, buvo 19 (vidurkis 18,6±4,0), o kuriems buvo erekcijos sutrikimas – 0 balų (vidurkis 3,1±4,0) ($p<0,01$). Pacientai, kuriems erekcijos sutrikimų nebuvo, buvo jaunesni (61,8±7,2 metai) nei tie, kuriems erekcijos sutrikimas pasireiškė (65,1±7,3 metai) ($p=0,007$).

Erekcijos sutrikimų atsiradimo Kaplano-Majerio analizė pateikiama 6.4.3.2 paveiksle.



6.4.3.2 pav. *Erekcijos sutrikimo atsiradimo dinamika*

Po 12 mėnesių stebėjimo 65 proc. pacientų erekcijos sutrikimo nebuvo. 12–24 mėn. stebėjimo laikotarpiu erekcijos sutrikimų daugėjo, tačiau erekcijos sutrikimų dinamikos analizė po ilgesnio laikotarpio (>12 mėn.) sunkesnė dėl nepakankamo pacientų stebėjimo laiko ir atsakymų į TEFR-5 skaičiaus.

Pacientų, kuriems iki brachiterapijos nebuvo erekcijos sutrikimų, vienmatės duomenų analizės metu nustatyti šie su erekcijos sutrikimu susiję veiksniai – amžius, priešinės liaukos D90 po implantacijos, implantacijos data ir TPSS balų skaičius prieš implantaciją. Daugiamatei analizei buvo atrinkti tik tie veiksniai, kurių reikšmingumo lygmuo (p) neviršijo 0,2. (6.4.3.1 lentelė).

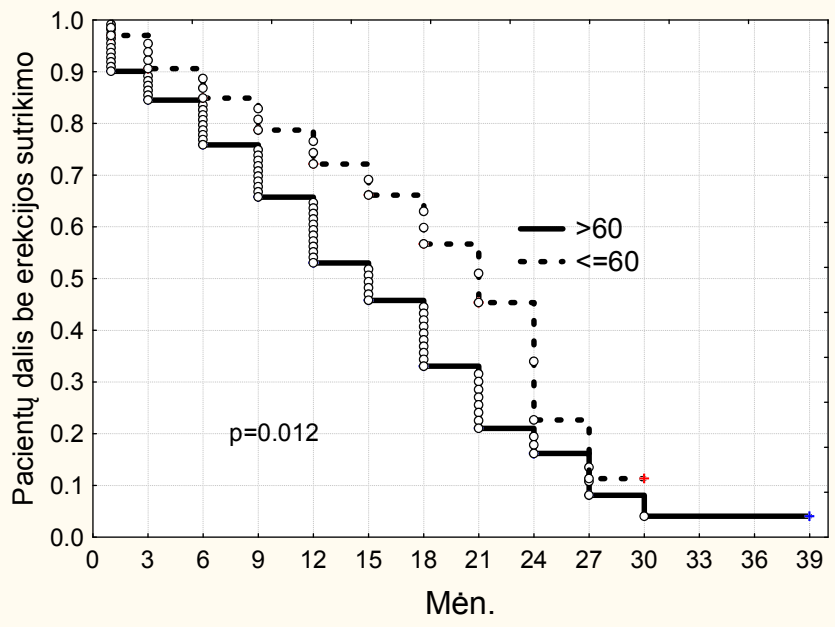
6.4.3.1 lentelė. *Pacientų, kuriems iki brachiterapijos nebuvo erekcijos sutrikimų, duomenų analizė*

	Vienmatė analizė (p)	**Daugiamatė analizė (p)**
Amžius	<0,001*	<0,001*
Priešinės liaukos tūris iki implantacijos	0,457	
Gleason balų suma	0,050	0,232
PSA prieš brachiterapiją	0,183	0,146
Lokalus naviko išplitimas pagal TNM sistemą	0,061	0,210
Implantuotų šaltinių skaičius	0,212	
Vidutinis šaltinių aktyvumas	0,480	
Implantuotų šaltinių bendras aktyvumas	0,421	
TRUG priešinės liaukos tūris operacijos metu	0,051	0,002*
Priešinės liaukos tūris po implantacijos (pamatuota atliekant kompiuterinę tomografiją)	0,052	0,273
Ppriešinės liaukos V100 po implantacijos	0,237	
Priešinės liaukos V150 po implantacijos	0,090	0,733
Priešinės liaukos V200 po implantacijos	0,271	
Priešinės liaukos D90 po implantacijos	0,005*	0,658
Priešinės liaukos D50 po implantacijos	0,767	
Šlaplės tūris po implantacijos	0,228	
Šlaplės D90 po implantacijos	0,157	0,933
Šlaplės D30 po implantacijos	0,967	
Šlaplės D10 po implantacijos	0,908	
Implantacijos data	0,031*	0,878
Brachiterapijos sistema	0,189	0,768
TPSS balų skaičius prieš implantaciją	0,038*	<0,001*

*Statistiškai reikšminga.

Pacientų, kuriems iki brachiterapijos nebuvo erekcijos sutrikimų, daugiamatės duomenų analizės metu nustatyti šie su erekcijos sutrikimu susiję veiksniai – amžius, priešinės liaukos tūris operacijos metu ir TPSS balų skaičius prieš implantaciją.

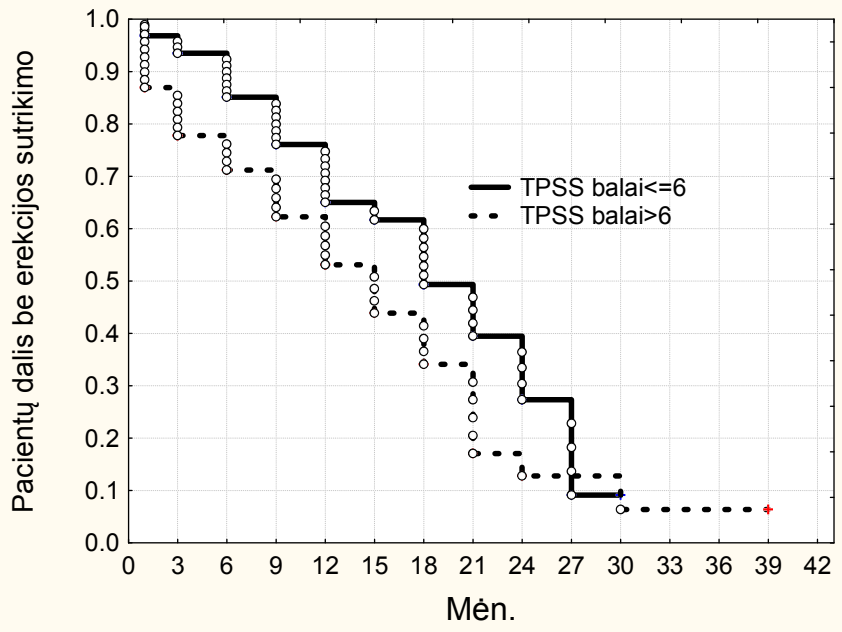
Pagal amžių pacientus suskirsčius į dvi grupes – jaunesni nei 60 metų ir vyresni nei 60 metų, Kaplano-Majerio analizė nustatyta priklausomybė tarp amžiaus ir šansų išsaugoti erekciją (6.4.3.3 pav.).



6.4.3.3 pav. *Erekcijos sutrikimo atsiradimas, priklausomas nuo amžiaus*

Laiko iki erekcijos sutrikimo atsiradimo mediana jaunesniems nei 60 metų pacientams siekė 21 mėnesį, o vyresniems nei 60 metų pacientams – 15 mėnesių (p=0,012).

Kaplano-Majerio analizė parodė, kad pacientai, kuriems TPSS balų skaičius iki implantacijos buvo mažiau nei 6 balai, erekciją išsaugojo ilgiau nei pacientai, kurių pradinis TPSS balų skaičius buvo didesnis (15 mėn. ir 18 mėn., p = 0,0228) (6.4.3.4 pav.).



6.4.3.4 pav. *Erekcijos sutrikimo atsiradimas, priklausomas nuo pradinio šlapinimosi sutrikimų lygio*

Vertinant erekcijos sutrikimų atsiradimą po priešinės liaukos brachiterapijos, nustatyta, kad erekcijos sutrikimams reikšmingą įtaką padarė erekcijos būklė prieš gydymą, pacientų amžius ir dozimetrijos po implantacijos metu nustatomi priešinės liaukos (D90) ir šlaplės (D_u90) apšvitos parametrai. 65 proc. pacientų, kuriems iki gydymo nebuvo erekcijos sutrikimų, jų nebuvo ir po 12 stebėsenos mėnesių.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo metu tiek JAV, tiek Vakarų Europoje, tiek mūsų šalyje situacija tokia, kad priešinės liaukos vėžys yra tapęs dažniausia onkologine liga. Lietuvoje priešinės liaukos vėžys dažniausia vyrų onkologine liga yra jau nuo 2002-ųjų metų. Mūsų šalyje vykdant ankstyvos diagnostikos programą ir anksti diagnozavus vėžį, medikams atsirado galimybė visuomenei pasiūlyti veiksmingus šios onkologinės ligos gydymo metodus. Vienas jų – priešinės liaukos vėžio brachiterapija. Brachiterapijos metodas tinka ankstyvam, neišplitusiam už prostatos ribų vėžiui gydyti.

Priešinės liaukos vėžys, skirtingai nei kitų organų navikai, dažniausiai progresuoja labai lėtai, ilgus metus nesukeldamas jokių simptomų. Tik nedidelei vyrų daliai nustatoma agresyvi eiga su priešinės liaukos vėžio išplitimu į sėklines pūsleles ir už priešinės liaukos ribų ar mestastazavimu į kitus organus. Pacientai, kuriems diagnozuojamas geros diferenciacijos priešinės liaukos vėžys (Gleason balų suma 2–4), labai maža tikimybė mirti nuo priešinės liaukos vėžio, netgi neskiriant jokio gydymo. Tokiems pacientams rizika mirti nuo priešinės liaukos vėžio per 15 metų neviršija 4–7 proc. Negydomiems pacientams, kurių priešinės liaukos vėžys yra blogai diferencijuotas (Gleason balų suma 8–10), yra 87 proc. rizika per 15 metų mirti nuo priešinės liaukos vėžio.

1 lentelė. *Rizika mirti nuo negydomo neišplitusio priešinės liaukos vėžio*

	Amžius			
Gleason balų suma	55–59	60–64	65–69	70–75
2–4	4 proc.	5 proc.	6 proc.	7 proc.
5	6 proc.	8 proc.	10 proc.	11 proc.
6	18 proc.	23 proc.	27 proc.	30 proc.
7	70 proc.	62 proc.	53 proc.	42 proc.
8–10	87	81 proc.	72 proc.	60 proc.

Pagal P.C. Albertsen ir kt [97].

Priešinės liaukos vėžio gydymo taktika pasirenkama pagal ligos prognozę (ligos stadija, Gleason balai, PSA), paciento amžių, numatomą gyvenimo trukmę, taip pat atsižvelgiama į paciento požiūrį į galimus gydymo metodus. Chirurginis gydymas – tai radikali prostatektomija su (be) limfmazgių pašalinimu. Didžiuosiuose centruose pooperacinis mirtingumas neviršija 0,5 proc. Literatūros duomenimis, 10–30 proc. pacientų po prostatektomijos atsiranda šlapimo nelaikymas. Kita svarbi chirurginio gydymo komplikacija – erek-

cijos sutrikimai, kurių dažnis iki 60–80 proc. Nervus tausojanti prostatektomija, laparoskopinė prostatektomija arba robotinė prostatektomija leidžia sumažinti ilgalaikių pooperacinių komplikacijų dažnį.

Taikant šiuolaikinę trimatę pritaikomąją spindulinę terapiją, galima skirti dideles radiacijos dozės į priešinę liauką ir apsaugoti aplinkinius audinius. Radikalus spindulinės terapijos kursas – 7–8 savaitės, skiriama 70–74 Gy dozė. Pacientams, kuriems taikyta išorinė spindulinė terapija, rečiau atsiranda šlapimo nelaikymo problemų ir erekcijos sutrikimų. Tačiau po spindulinės terapijos galimi žarnyno (tiesiosios žarnos) pažeidimai, pasireiškiantys dažnesniu tuštinimusi, kartais kraujavimu. Naujos spindulinės terapijos technologijos (IMRT – moduliuoto intensyvumo spindulinė terapija, IGRT – vaizdais valdoma spindulinė terapija, tomoterapija) leidžia smarkiai sumažinti komplikacijų po spindulių terapijos dažnį, o dozės didinimas – pagerinti ligos kontrolės rezultatus.

Pradinės stadijos priešinės liaukos vėžio brachiterapija radioaktyviaisiais Jodo-125 ar Paladžio-103 šaltiniais – tai chirurginio ir spindulinio gydymo derinys, kai minimaliai invazinės procedūros metu į prostatą implantuojami specialūs radioaktyvieji implantai. Galima tiksliai skirti labai dideles jonizuojamosios spinduliuotės dozes (160–180 Gy). Kitas privalumas – trumpa (1–2 paros) hospitalizavimo trukmė. Brachiterapija nekintamos dozės implantais tokia pat veiksminga, kaip ir prostatektomija. Po brachiterapijos galimi šlapinimosi sutrikimai, tačiau daug mažesnis, palyginti su prostatektomija, šlapimo nelaikymo ir erekcijos sutrikimų dažnis. Palyginti su išorine spinduline terapija, po brachiterapijos būna mažiau proktitų.

Po spindulinės terapijos (išorinės ir brachiterapijos) PSA mažėjimo dinamika yra lėta. Gali praeiti keleri metai, kol PSA pasiekia savo mažiausią reikšmę (*nadir*). Ligos atsinaujinimo įvertinimas po spindulinės terapijos yra sunkesnis nei po prostatektomijos. Ligos biocheminiam atkryčiui nustatyti taikomi ASTRO (Amerikos spindulinės terapijos draugija) kriterijai – trys iš eilės PSA padidėjimai po to, kai buvo pasiekta mažiausia PSA reikšmė. Nuo 2005 m. lygiagrečiai taikomas *Phoenix* apibrėžimas: PSA padidėjimas daugiau nei 2 ng/ml po to, kai buvo pasiekta mažiausia PSA reikšmė. Didelę reikšmę, nustatant biocheminį atkrytį po spindulinės terapijos, turi laikino PSA padidėjimo (šuolio) fenomenas – per pirmuosius kelerius metus po spindulinės terapijos PSA gali padidėti 0,2–3 ng/ml, vėliau jis savaime sumažėja iki buvusio kiekio.

Ligos valdymas (laikotarpis be ligos atkryčio, išgyvenamumas) yra panašūs taikant tiek chirurginį, tiek spindulinį gydymą, tačiau skiriasi galimos ilgalaikės gydymo pasekmės. Šiame disertaciniame darbe analizuojami brachiterapijos kokybės aspektai ir nepageidaujamas poveikis, taip pat pirmą kartą lyginami to paties centro komandos įdiegtų dviejų implantacijos me-

todų kokybiniai skirtumai. Literatūroje nedaug duomenų apie dozimetrinių parametrų analizę, kai naudojamas mūsų taikytas implantavimo metodas su į kintamo ilgio grandinėles sujungtais šaltiniais. Kadangi tai yra pats naujausias šaltinių implantavimo metodas, mūsų duomenys turėtų būti įdomūs ne tik Lietuvos, bet ir kitų šalių šioje srityje dirbantiems specialistams.

Analizuodami jonizuojančiosios spinduliuotės dozės dydžio aspektus, pabrėžiame, kad tai yra pirmasis šaltinių implantacijos kokybės žymuo. Vidutinė jonizuojančiosios spinduliuotės dozė, skirta priešinei liaukai (D90), 2007–2010 metais gydytiems pacientams, siekė 175,3±21 Gy. Tokia dozė yra tinkama ankstyvam priešinės liaukos vėžiui gydyti. Tačiau dozimetrija po implantacijos parodė, kad kai kurie pacientai gavo dozes, mažesnes nei 120 Gy ar didesnes nei 220 Gy. Jonizuojančiosios spinduliuotės dozė yra svarbi, siekiant užtikrinti gerą ligos kontrolę, bet svarbu ir neviršyti rekomenduojamo sveikų greta esančių organų apšvitos lygio.

Darbe analizavome dozimetrijos po implantacijos aspektus, todėl pirmiausia norėtume diskutuoti dėl jos reikalingumo ir reikšmės vertinant kokybę. Dozimetrija po implantacijos – tai dozimetrinių dozės ir tūrio parametrų vertinimas po implantacijos, siekiant nustatyti, ar jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinių implantacija kokybiška. Jei dozimetriniai parametrai yra blogi, tai reiškia, kad arba implantacija atlikta nekokybiškai, arba pasikeitė implantuotų šaltinių padėtis dėl jų judėjimo priešinėje liaukoje ar už priešinės liaukos ribų, arba dėl priešinės liaukos pabrinkimo pakito priešinės liaukos tūris ir atstumas nuo implantuotų šaltinių iki tiesiosios žarnos ar šlaplės. Kitais žodžiais tariant, dozimetrija po implantacijos leidžia nustatyti, ar visa priešinė liauka apšvitinta pakankama doze, ar neliko nepakankamai apšvitintų priešinės liaukos sričių. Jei dozimetrijos po implantacijos metu nustatoma, kad pakankamai nemaža priešinės liaukos dalis liko neapšvitinta paskirtąja doze, pacientui brachiterapijos procedūra gali būti pakartojama, į mažos dozės sritis papildomai implantuojant Jodo-125 šaltinius. Dozimetrijos po implantacijos metu nustačius nedideles, tačiau sistemines implantavimo klaidas, padaromos išvados ir imamasi priemonių išvengti implantavimo netikslumų ateityje. Po implantavimo dėl jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinių migravimo priešinėje liaukoje ar už priešinės liaukos ribų šių padėtis dažnai būna kitokia nei implantavimo metu, todėl, palyginti su dozimetrijos parametrais implantacijos metu, dozimetrijos po implantacijos parametrai dažnai būna blogesni. Pavyzdžiui, ištraukiant iš priešinės liaukos tuščią adatą, dėl susidariusio neigiamo slėgio implantuotas Jodo-125 šaltinis pajuda ištraukiamos adatos kryptimi, taip atsidurdamas kitoje vietoje. Būtent dozimetrijos po implantacijos rezultatai tiksliai įvertina tikrąjį prostatos ir gretimų organų apšvitinimą. Todėl, analizuojant gydymo rezultatų priklausomybę nuo dozės ir tūrio parametrų, mokslo darbuose remiamasi ne parametrais

operacijos metu, bet dozės-tūrio parametrais po implantacijos. Geros dozimetrijos po implantacijos kriterijai yra šie: D90 (dozė, kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio) ≥160 Gy, V100 (priešinės liaukos tūris apšvitintas paskirtąja doze) ≥90 proc., D_u30 (dozė, kuria apšvitinama 30 proc. šlaplės tūrio) ≤200 Gy, V_R100 (tiesiosios žarnos tūris, apšvitintas paskirtąja doze) ≤0,5 cm^3. Deja, nėra pakankamai duomenų, kokios turi būti optimalios priešinės liaukos V150 ir V200 parametrų, atspindinčių implantacijos kokybę, reikšmės.

Dozimetrijos operacijos metu (ultragarso vaizdai) ir po implantacijos (kompiuterinės tomografijos vaizdai) palyginimas yra sudėtingas, nes skiriasi medicininių vaizdų gavimo būdai, dėl audinių pabrinkimo po intervencijos kinta priešinės liaukos tūris, nėra lengva identifikuoti jonizuojamosios spinduliuotės šaltinius [98–101]. Nepaisant šių problemų, dozimetrija po implantacijos, atliekant kompiuterinę tomografiją, yra patikimas įrankis priešinės liaukos brachiterapijos kokybei užtikrinti. JAV brachiterapijos draugija (angl. *American brachytherapy society*) rekomenduoja dozimetriją po implantacijos atlikti visiems pacientams, kuriems atliekama transperininė brachiterapija, naudojant pastovius šaltinius [102]. Dozimetrija po implantacijos aptiktos sisteminės implantacijos klaidos koreguojamos ir leidžia geriau atlikti brachiterapiją kitiems pacientams. Adekvati kokybės kontrolės sistema (įskaitant ir dozimetriją po implantacijos) ypač svarbi gydymo centruose, kurie tik pradeda taikyti šį gydymo metodą klinikinėje praktikoje. Nemažai autorių pateikė savo patyrimą apie brachiterapijos procedūrų įdiegimo pradžią. F. Bladou ir kt. nustatė 20–30 pacientų mokymosi kreivę, kai po pradinių implantacijų dozimetrinės analizės pasisekė pagerinti priešinės liaukos bazės ir priekinės dalies apšvitinimą homogeniška spindulių doze [103]. C. Hoinkis ir kt. nurodo, kad jiems reikėjo 18 implantacijų, kol priešinės liaukos D90 pasiekė stabilų lygį [104]. W. R. Lee ir kt. pastebėjo reikšmingus dozimetrinių parametrų skirtumus tarp pirmų 30 ir vėlesnių implantų [105]. H. W. Liu ir kt. duomenimis, pacientų skaičius su D90<140 Gy mažėjo, brachiterapijos komandai įgyjant patyrimo (šansų santykis = 0,56 per metus, p<0,001) [106]. Didelė W. M. Butler ir kt. apžvalga, apimanti 1473 pacientų duomenis, parodė, kad „mokymosi kreivė“ gali apimti net kelių šimtų implantacijų laikotarpį [107]. Reikia pažymėti, kad dažniausiai literatūroje minimas „mokymosi kreivės“ efektas susijęs su išankstinio planavimo metodika. Autoriai, kurie iš karto pradėjo taikyti realaus laiko implantacijas, nurodo, kad „mokymosi kreivės“ beveik nėra [108]. Mūsų duomenys patvirtina teiginį, kad, esant tinkamoms sąlygoms, tokioms kaip moderni programinė brachiterapijos įranga ir aparatūra, adekvatus personalo mokymas ir mokytojo dalyvavimas pirmosiose procedūrose leidžia sėkmingai pradėti priešinės liaukos brachiterapiją. Praktiškai nuo pirmųjų procedūrų mes galėjome

užtikrinti reikiamus dozimetrinius implantacijos parametrus. Vis dėlto skirtingu laiku atliktų implantų dozimetriniai parametrai skiriasi. Mums reikėjo atlikti apie 40 procedūrų, kol pasiekėme stabilų priešinės liaukos D90. Adekvačios dozės svarbą sėkmingam ligos valdymui pabrėžia ir 2007 metais paskelbta šešiuose centruose brachiterapija gydytų 3928 pacientų analizė [32]. Pacientai pagal ligos prognozę buvo sugrupuoti į geros, vidutinės ir blogos prognozės grupes, o pagal D90 dozę – <140 Gy, 140–200 Gy ir >200 Gy grupes. 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal Amerikos radioonkologų draugijos (angl. *American Society for Therapeutic Radiation Oncology, ASTRO*) biocheminio atkryčio apibrėžimą buvo 79,2 proc., pagal *Phoenix* biocheminio atkryčio apibrėžimą – 70 proc. [31]. 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus nedidelės rizikos pacientų grupės buvo 84,1 ir 78,1 proc., vidutinės rizikos – 76,8 ir 63,6 proc., blogos prognozės – 64,4 ir 58,2 proc. (p=0,0001). Dozės dydis koreliavo su gydymo rezultatais: 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio pagal ASTRO ir Phoenix apibrėžimus D90<140 Gy doze gydytos grupės gautas 56,1 ir 41,4 proc., D90 140–200 Gy – 80 ir 77,9 proc., D90>200 Gy – 91,1 ir 82,9 proc. (p<0,0001). Šio tyrimo duomenys skyrėsi nuo anksčiau paskelbtų tuo, kad išgyvenamumo be biocheminio atkryčio rezultatai koreliavo su didesne doze ne tik blogos ir vidutinės rizikos grupės, bet ir nedidelės rizikos grupės pacientams. Nedidelės rizikos grupės pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio, gydant D90<140 Gy doze, gautas 69,8 ir 49,8 proc., D90 140–200 Gy – 86 ir 85,2 proc., D90>200 Gy – 88,1 ir 88,3 proc. (p<0,0001). Vidutinės rizikos grupės pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio, gydant D90<140 Gy doze, buvo 52,9 ir 23,1 proc., D90 140–200 Gy – 74,1 ir 77,7 proc., D90>200 Gy – 94,3 ir 88,8 proc. (p<0,0001). Didelės rizikos grupės D90<140 Gy doze gydytų pacientų 10 metų išgyvenamumas be biocheminio atkryčio buvo 19,2 ir 41,7 proc., D90 140–200 Gy – 61,8 ir 53,2 proc., D90>200 Gy – 90 ir 69,6 proc. (p<0,0001). Šis tyrimas parodė, kad nedidelės rizikos grupės pacientams <140 Gy dozė yra pakankama biocheminei PSA kontrolei, tačiau blogos rizikos grupės pacientai turėtų būti gydomi 200Gy arba didesne doze.

Priešinės liaukos vėžio brachiterapija nuolatiniais implantais dažniausiai atliekama dviem būdais: implantuojant laisvus jonizuojančiosios spinduliuotės šaltinius arba šaltinius, vienodais tarpais sujungtus į grandinėlę. Vienodais tarpais į grandinėlę sujungtų šaltinių privalumas, palyginti su laisvomis sėklomis, yra tai, kad sujungti šaltiniai rečiau migruoja priešinėje liaukoje ir už jos ribų, nulemdami mažesnius dozimetrinių parametrų nuokrypius po šaltinių implantavimo. Iš kitos pusės, sujungti šaltiniai suteikia mažiau laisvės dozės formos modeliavimui brachiterapijos planavimo metu, todėl geresni dozimetrijos rodikliai implantavimo metu gaunami procedūrą atliekant

laisvais šaltiniais. Šių abiejų metodų privalumus turi skirtingais atstumais į grandinėlę implantavimo metu sujungiami Jodo-125 šaltiniai. Šiuo metodu brachiterapija planuojama panašiai, kaip su laisvais šaltiniais, o prieš pat implantavimą specialiu įtaisu Jodo-125 šaltiniai sujungiami skirtingais atstumais naudojant skirtingo ilgio tarpines, kad šaltinių padėtis būtų tokia, kaip plane. Implantavus tokias grandinėles, labai sumažėja implantuotų Jodo-125 šaltinių migracijos tikimybė. Deja, beveik nėra publikuota darbų, kuriuose būtų tirti skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių implantavimo dozimetriniai parametrai. Šiame darbe analizuota skirtingais atstumais sujungtų šaltinių dozimetrija ir dozimetrijos rezultatai lyginti su dažnai pasaulyje naudojamomis palaidomis sėklomis. Literatūros duomenys apie skirtingų brachiterapijos metodų dozimetrijos rezultatus pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. *Laisvų ir sujungtų į grandinėles šaltinių implantavimo metodų dozimetrijos duomenys*

	Pacientų skaičius	**Priešinės liaukos D90 (Gy)**
W. R. Lee *ir kt*. [109]	40	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	20	164.2
Laisvi šaltiniai	20	132.1 (p<0.001)
H. M. Fagundes *ir kt*. [110]	473	Dozimetrija: 1-a diena
Sujungti šaltiniai	136	157.8
Laisvi šaltiniai	337	149.9 (p<0.05)
D. B. Fuller *ir kt*. [111]	60	Dozimetrija: 1-a diena
Sujungti šaltiniai	30	164.4
Laisvi šaltiniai	30	158.3 (p= n.s.)
R. V. Heysek *ir kt*. [112]	272	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	113	147.8
Laisvi šaltiniai	159	144 (p=0.04)
D. R. Reed *ir kt*. [113]	64	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	32	164
Laisvi šaltiniai	32	178 (p=0.05)
E. P. Saibishkumar *ir kt*. [114]	40	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	20	167
Laisvi šaltiniai	20	164 (p= n.s.)
K. A. Hinnen *ir kt*. [115]	896	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	538	153
Laisvi šaltiniai	358	170 (p<0,001)
Šis tyrimas	230	Dozimetrija: 30-ta diena
Sujungti šaltiniai	106	178
Laisvi šaltiniai	124	172 (p= 0,047)

W. R. Lee ir kt., H. M. Fagundes ir kt., R. V. Heysek ir kt. nurodo geresnį priešinės liaukos D90, kai naudoti į grandinėles sujungti šaltiniai [109, 110, 112]. Kaip ir mūsų atveju, šių tyrimų rezultatus galėjo paveikti „mokymosi kreivė“, nes laisvų šaltinių implantavimas buvo atliekamas anksčiau. D. B. Fuller ir kt. nenustatė priešinės liaukos D90 skirtumų naudojant laisvus ir sujungtus šaltinius [111]. Atsitiktinių imčių tyrimo metu D. R. Reed ir kt. įvertino 64 pacientų dozimetrijos po implantacijos duomenis ir nenustatė reikšmingų skirtumų tarp laisvų ir sujungtų šaltinių implantavimo [113]. E. P. Saibishkumar ir kt. nurodo kiek geresnius priešinės liaukos D90 rezultatus, kai atliekamas sujungtų į grandinėles šaltinių implantavimas [114]. Neseniai publikuotas didelis K. A. Hinnen ir kt. tyrimas, kuriame pateikiami 896 gydytų pacientų duomenys. Šio tyrimo duomenimis, geresnių rezultatų (priešinės liaukos D90) pasiekiama implantuojant laisvus šaltinius.

Reikia pažymėti, kad didžioji literatūros šaltinių dalis mini klasikinę į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimo metodiką su fiksuotu atstumu tarp šaltinių. Mūsų centre susidarė unikali galimybė palyginti dviejų Jodo-125 šaltinių implantavimo metodų privalumus ir trūkumus: klasikinio laisvų šaltinių implantavimo metodo ir naujo skirtingais atstumais į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimo metodo. Mums pavyko nustatyti, kad jonizuojamosios spinduliuotės dozės pasiskirstymo homogeniškumo ir šlaplės ir tiesiosios žarnos mažesnės apšvitos požiūriu yra pranašesnis skirtingais atstumais į grandinėlę sujungtų šaltinių brachiterapijos metodas. A. J. Zauls ir kt., vieninteliai lyginę implantacijos laisvais ir nevienodais tarpais į grandinėlę sujungtais šaltiniais dozimetrijos rezultatus, skirtumo tarp šių metodų nenustatė [116]. Kadangi pacientų stebėsenos periodas nėra ilgas, ateityje bus įmanoma išanalizuoti klinikinius šlaplės ir tiesiosios žarnos pažeidimų pasireiškimus ir susieti su jau nustatytais dozimetriniais parametrais.

Vertinant mūsų gautus šlaplės ir tiesiosios žarnos apšvitos rezultatus, galima teigti, kad jie nesiskiria nuo didelę patirtį turinčių centrų pateikiamų rezultatų. Dozimetrija po implantacijos parodė, kad pasitaikė pavienių atvejų, kurie skyrėsi nuo rekomenduojamų šlaplės ar tiesiosios žarnos apšvitos lygių.

Kelių dešimčių brachiterapijos adatų įbedimas į priešinę liauką neišvengiamai sukelia priešinės liaukos traumą. Traumos sukeltas skysčių kaupimasis priešinės liaukos audinyje, kraujosruvos nulemia priešinės liaukos tūrio padidėjimą po brachiterapijos. Literatūroje aprašomas priešinės liaukos tūrio padidėjimas gali siekti nuo 0 iki 96 procentų, o dažniausiai nustatomos vertės – 20–50 procentų [20,117,118]. Platus priešinės liaukos tūrio padidėjimo intervalas gali priklausyti ne tik nuo įvairių organizmo biologinių veiksnių, bet ir nuo implantacijos technikos, brachiterapijos metu naudojamo izotopo, brachiterapijos komandos patyrimo. Priešinės liaukos tūrio padidėjimas ir jo dinamika turi reikšmės po implantacijos atliekant dozimetriją ir vertinant

brachiterapijos kokybę. B. R. Prestidge ir kt. nustatė 19 procentų vidutinį priešinės liaukos tūrio padidėjamą. Tai lėmė 10 procentų mažesnę priešinės liaukos apšvitą, lyginant dozimetriją pirmą ir 180-tą dieną po implantacijos. F. M. Waterman ir kt. nustatė 52 proc. priešinės liaukos tūrio padidėjimą, lygindami duomenis prieš implantaciją ir 1-os dienos duomenis po implantacijos. Jie taip pat patvirtino 10 procentų blogesnę priešinės liaukos apšvitą [20]. N. Dogan ir kt. 25 tirtiems pacientams nustatė 30 procentų priešinės liaukos tūrio padidėjimą, lygindami duomenis prieš implantaciją ir pirmos dienos po implantacijos duomenis. Šio tyrimo metu 28 dieną po brachiterapijos priešinės liaukos tūris buvo didesnis už pradinį 10 procentų. Slūgstant edemai, priešinės liaukos apšvitos parametrai pagerėjo nuo 77 proc. iki 85 proc. [119]. Mūsų duomenimis, priešinės liaukos tūrio padidėjimas, lyginant duomenis prieš implantaciją su pirmos dienos po implantacijos duomenimis, siekė tik 5 procentus. Lyginant duomenis prieš implantaciją su 30-tos dienos po implantacijos duomenimis, pastebėtas 5,9 procento priešinės liaukos tūrio sumažėjimas (39,6±9,6 cm^3 vs. 37,4±9,4 cm^3, p=0,086). Priešinės liaukos V100 skirtumas tarp matavimų pirmą ir 30-tą dieną po implantacijos siekė 2,4 procento (92,7 ± 4.7 proc. vs. 95,1±3,4 proc., p=0,009), o D90 – 5,9 proc. (167,5±12,2 Gy vs. 178,0±12,3 Gy, p<0,001). Vertinant optimalių implantų skaičių pagal priešinės liaukos tūrį dalį, kuris apšvitinamas paskirtąja doze (V100 > 92 proc.), pirmos dienos dozimetrijos duomenimis, optimalių implantų buvo 27 (71,1 proc.), o, pagal 30 dienos dozimetrijos duomenis, – 33 (89,2 proc.). Pagal D90 – dozę, kuria apšvitinama 90 proc. priešinės liaukos tūrio, implantas gali būti laikomas optimaliu, kai D90 > 160 Gy. Pirmos dienos dozimetrijos duomenimis, tokių implantų buvo 31 (81,6 proc.), o, 30-tos dienos dozimetrijos duomenimis, – 34 (91,9 proc.). Taigi, dozimetriją atliekant vėliau, galima tikėtis 10–18 proc. tikslesnių vertinimų.

Šlaplės ir tiesiosios žarnos dozimetrijos duomenys taip pat parodė, kad, atliekant dozimetriją pirmą dieną po implantacijos, šių kritinių organų apšvita įvertinama nepakankamai. Šlaplės D_u30 tarp matavimų pirmą ir 30-tą dieną po implantacijos siekė 9,5 proc., o tiesiosios žarnos V_R100 skirtumas – 61,7 procento (0,1±0,18 cm^3 ir 0,28±0,31 cm^3, p=0,007).

Po brachiterapijos pastoviaisiais implantais visi pacientai patiria šlapinimosi sutrikimų. Dauguma šlapinimosi sutrikimų būna lengvi, tačiau 10 proc. (2–35 proc.) pacientų atsiranda šlapimo retencija [120]. Pirmosiomis dienomis po implantacijos būna dažnas, imperatyvus, skausmingas šlapinimasis, dažnesnis šlapinimasis naktį, obstrukcijos ir retencijos simptomų. To priežastis – priešinės liaukos traumavimas brachiterapijos procedūros metu: hematoma, potrauminis uždegimas, mechaninis šlaplės ir šlapimo pūslės pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimų klinika ryškiausia pirmąją dieną po

implantacijos. Vėliau, per kelias dienas slūgstant edemai po implantacijos ir mažėjant uždegimui, šlapinimosi sutrikimai rimsta [120]. TPSS balų skaičius per pirmąsias savaites padidėja dukart, vėliau normalizuojasi iki pradinio lygio [70]. Norint palengvinti obstrukcijos simptomus, pirmaisiais mėnesiais po implantacijos pacientams dažnai skiriama α-adrenoblokatorių [73]. Antroji šlapinimosi sutrikimų banga (mažiau ryški nei pirmoji) prasideda po 1–2 mėn., kai būna išspinduliuota didžioji dalis jonizuojamosios spinduliuotės (Jodo-125 izotopo skilimo pusperiodis yra 60 dienų). Šlapinimosi sutrikimų priežastis – spindulinis šlaplės, šlapimo pūslės gleivinės ir šlaplės raukų pažeidimas. Šlapinimosi sutrikimai dažniausiai būna nedideli, tačiau 1–20 proc. pacientų šlapinimosi sutrikimai būna ryškūs.

Šlapimo retencija po prostatos brachiterapijos nėra reta – siekia 5 proc. Šlapimo susilaikymo dažnis priklauso nuo šlapinimosi sutrikimo laipsnio iki brachiterapijos: iki gydymo TPSS balų skaičiui esant <10, šlapimo retencijos būna 2 proc. pacientų, tačiau, TPSS esant >20, retencijos rizika padidėja iki 29 proc. Kai priešinės liaukos didesnės nei 50 cm^3 tūrio, retencijos atsiradimo rizika yra didesnė nei esant mažesnėms prostatoms [55]. Didesnių prostatų atvejais implantuojama daugiau šaltinių, kurių bendrasis indėlis į šlaplės apšvitą yra didesnis nei mažų prostatų atvejais, todėl spindulinių šlaplės komplikacijų būna daugiau. Susilaikius šlapimui, pacientai gydomi trumpalaikėmis kateterizacijomis, ir po kelių savaičių šlapinimasis normalizuojasi. Reikia pažymėti, kad mūsų gydytiems pacientams po brachiterapijos ūminio šlapimo susilaikymo nebuvo.

Kuo didesnė skiriamoji dozė tenka prostatai, tuo šlaplės pažeidimo rizika turėtų būti didesnė, tačiau, skirtingai nuo nuotolinės spindulinės terapijos, prostatos brachiterapijos metu įmanoma didinti dozę, išsaugojant šlaplę nuo per didelės apšvitos. R. G. Stock ir N. N. Stone tirtų 276 pacientų, gydytų Jodo-125 implantais, stebėjimo mediana – 34 mėn. (18–108 mėn.). Lėtinis šlapimo takų pažeidimas buvo įvertinamas lyginant TPSS prieš gydymą su paskiausiai atliktu TPSS. Autoriai nustatė TPSS padidėjimą po gydymo tiems pacientams, kurie buvo apšvitinti didesnėmis dozėmis (priešinės liaukos D90>180 Gy) [62]. Norint išvengti spindulinių šlaplės komplikacijų, nerekomenduojama viršyti šios 180 Gy dozės. Modernus brachiterapijos kompiuterinis planavimas ir šiuolaikinė implantacijos technika leidžia šlaplę apšvitinti mažesne nei 150 proc. doze, todėl, pastarųjų metų tyrimų duomenimis, neberandama šlaplės pažeidimo priklausomybės nuo dozės. TPSS klausimyno rezultatai prieš brachiterapiją ir po jos pacientams, kurių šlaplės D30 < 100 Gy, nesiskiria. Didesne nei 180 Gy doze apšvitintiems pacientams po gydymo šlapinimasis reikšmingai pablogėja – nuo 6,3 iki 18,2 balo (p=0.0009) [62]. D. Bottomley ir kt. Jodo-125 brachiterapija gydytų pacientų šlapinimosi sutrikimus taip pat tyrė panaudodami TPSS klausimyną. 667

pacientų sekimo mediana siekė 31 mėn. Tyrėjai nustatė smarkų šlapinimosi pablogėjimą per pirmus 2 mėn. Praėjus vieneriems metams po brachiterapijos, šlapinimosi sutrikimų ryškumas sugrįžo į prieš brachiterapiją buvusį lygį [69]. M. Neil ir kt., tirdami šlapinimosi sutrikimų priklausomybę nuo dozės šlaplėje, šią padalino į tris dalis: viršutinę, vidurinę ir apatinę. Didžiausia ir vidutinė dozė šlaplės viršutinėje dalyje buvo 168 ir 147 Gy, vidurinėje (prostatinėje) dalyje – 192 ir 181 Gy, apatinėje (viršūninėje) dalyje – 201 ir 192 Gy. Šlaplės segmentų dozimetriniai parametrai neturėjo įtakos spindulinių obstrukcinių šlaplės pažeidimų dažniui ir intensyvumui. Ryškesnis šlapinimosi (didesnė TPSS balų suma) pablogėjimas po 1 mėn. priklausė nuo prieš gydymą buvusios didesnės TPSS balų sumos ($p<0,001$), didesnio priešinės liaukos tūrio ($p=0,012$) ir, nors tai ir kontroversiška, nuo mažesnių šlaplės D30 dozių ($p=0,003$) [121]. Autoriai rekomenduoja stengtis brachiterapiją atlikti taip, kad dozė šlaplėje būtų kuo mažesnė, be to, atlikti brachiterapiją nekintamos dozės šaltiniais atrinkti tuos pacientus, kuriems nėra sunkesnių šlapinimosi sutrikimų (TPSS balų suma yra nedidelė).

Laiko, per kurį TPSS lygis pasiekdavo pradinį, mediana, atliekant mūsų tyrimą, siekė 15 mėnesių. Tai atitinka literatūroje skelbiamus duomenis: S. G. Williams ir kt. – 15 mėnesių, M. Keyes ir kt. – 12,5 mėnesio [64, 122]. Kai kurie autoriai nurodo gerokai trumpesnį laiką, per kurį TPSS balų skaičius sumažėja iki pradinio lygio, – 6–8 mėnesiai [123, 124]. Vienintelis veiksnys, nulemiantis TPSS balų skaičiaus regresiją, mūsų tyrime buvo TPSS lygis prieš brachiterapiją. Be to, nustatėme, kad pacientams, kurių šlapinimosi sutrikimai buvo sunkesni (TPSS prieš implantaciją > 6 balų), TPSS balų skaičius greičiau pasiekdavo pradinį lygį. Šį fenomeną pastebėjo ir kiti tyrėjai [121, 122, 124]. Manoma, kad pacientams, kuriems yra didelis pradinis TPSS balų skaičius, reikia mažesnio pokyčio maksimalioms TPSS vertėms pasiekti (maksimali TPSS balų suma – 35 balai) ir grįžti į pradinį lygį. M. Keyes ir kt. mano, kad tokie rezultatai gali būti susiję su neišsipildžiusiais pacientų lūkesčiais, kai pacientai, kuriems nebuvo šlapinimosi sutrikimų prieš brachiterapiją, jautriau reaguoja į šlapinimosi problemas po brachiterapijos [122].

Nors nemažai autorių nurodė šlapinimosi sutrikimų intensyvumo koreliaciją su šlaplės doze, mes tokios sąsajos nenustatėme. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad, atliekant realaus laiko dinaminį dozimetrinį planavimą, galima užtikrinti kokybišką radioaktyviųjų šaltinių implantaciją, neviršijant toleruojamų spinduliuotės dozių šlaplei.

Erekcijos sutrikimas – viena iš radikalaus priešinės liaukos vėžio gydymo pasekmių [125]. Atsižvelgiant į skirtingą pacientų stebėjimo trukmę, įvairių implantavimo metodikų taikymą, duomenų rinkimo ypatumus, literatūroje nurodomas platus erekcijos sutrikimų dažnio intervalas [85, 88]. Priešinės liaukos brachiterapijos nulemto erekcijos funkcijos sutrikimo fiziologinis

mechanizmas kol kas neaiškus. Daugiausia tirtos dvi struktūros, galinčios sukelti erekcijos sutrikimus: neurovaskuliniai pluoštai, esantys už priešinės liaukos šonine-užpakaline kryptimi, ir varpos stormuo. Tačiau literatūros duomenys apie šių struktūrų apšvitos lygius ir erekcijos sutrikimą yra prieštaringi [96, 126, 127]. Amerikos brachiterapijos draugija rekomenduoja įvertinti šių struktūrų apšvitą atliekant perspektyviuosius tyrimus [102]. Tačiau neurovaskuliniai pluoštai ir varpos stormuo yra sunkiai identifikuojami kompiuterinės tomografijos vaizduose po implantacijos [126, 128] ir rutininėje klinikinėje praktikoje retai įtraukiami į dozimetrinių parametrų rinkinį.

Kaip ir nurodo literatūra [86, 127], erekcijos sutrikimų nebuvimas prieš brachiterapiją yra geriausias klinikinis erekcijos išsaugojimo po gydymo veiksnys. Šis tyrimas parodė, kad pacientų, kuriems nebuvo pradinio erekcijos sutrikimo, grupėje po 12 mėnesių stebėjimo 65 proc. pacientų erekcijos sutrikimo nebuvo. Trumpas stebėjimo laikas šio tyrimo metu sunkina duomenų palyginimą su literatūros duomenimis: R. G. Stock ir kt. nurodo, kad, praėjus 6 metams po brachiterapijos, erekcijos sutrikimų nebuvo 59 proc. pacientų [86]. G. S. Merrick ir kt. nurodomas erekcijos išsaugojimo po 3 metų dažnis – 50,5 proc. [127].

Literatūros duomenimis, egzistuoja priklausomybė tarp tiesiosios žarnos apšvitinimo dydžio ir tiesiosios žarnos pažeidimo po implantacijos. Nors sunku palyginti įvairias publikacijas dėl skirtumų atliekant dozimetriją po implantacijos ir vertinant tiesiosios žarnos apšvitinimo dydį bei dėl skirtingų komplikacijų vertinimo sistemų, autoriai nurodo, kad kraujavimo iš tiesiosios žarnos tikimybės didėjimas priklauso nuo dozės. K. M. Snyder ir kt. nustatė priklausomybę tarp tiesiosios žarnos sienelės tūrio, apšvitinto paskirtąja doze, ir 2 laipsnio proktito atsiradimo tikimybės [74]. 2 laipsnio proktitas atsirado 10,4 proc. pacientų. Jei mažiau nei 1,3 cm^3 tiesiosios žarnos sienelės tūrio buvo apšvitinta paskirtąja doze (160 Gy), tai 2 laipsnio proktito atsiradimo per 5 metus tikimybė siekė 5 proc. Apšvitintam tiesiosios žarnos sienelės tūriui viršijant 1,3 cm^3, 2 laipsnio proktito atsiradimo rizika didėjo iki 18 proc. Autorių nustatyta priklausomybė tarp dozės ir tūrio parodyta 3 lentelėje.

3 lentelė. *Kraujavimo iš tiesiosios žarnos priklausomybė nuo dozės ir tūrio: 2 laipsnio proktito 5 proc. atsiradimo tikimybė 5 metų laikotarpiu*

Apšvitintas tiesiosios žarnos sienelės tūris (cm^3)	Dozė (Gy)
3,0	100
2,0	140
1,3	160
1,2	180
0,8	200
0,5	220
0,4	240

F. M. Waterman ir kt. Jodo-125 brachiterapija gydė 98 pacientus [81]. Dešimčiai pacientų (10,2 proc.) išsivystė 2 laipsnio tiesiosios žarnos pažeidimas. Tiesiosios žarnos pažeidimo tikimybė didėjo, didėjant dozei ir apšvitintai tiesiosios žarnos gleivinės daliai. Maksimalios tiesiosios žarnos apšvitos 150 Gy, 200 Gy ir 300 Gy dozės nulėmė 0,4 proc., 1,2 proc. ir 4,7 proc. proktito tikimybę. Proktito tikimybė buvo 5 proc. mažiau, kai tiesiosios žarnos paviršiaus 31, 19 ir 9 proc. buvo apšvitinti 100, 150 ir 200 Gy. K. Wallner ir kt. rekomenduoja tiesiosios žarnos gleivinės paviršiaus neapšvitinti didesne nei 100 Gy doze [75]. M. J. Zelefsky ir kt., G. S. Merrick ir kt. vertino taškines dozes tiesiojoje žarnoje ir nenustatė priklausomybės tarp jų ir >2 laipsnio proktito pagal RTOG [129,130]. A. Tran ir kt. nurodo, kad kraujavimas iš tiesiosios žarnos atsirado 44 (8,8 proc,) iš 502 pacientų, o tiesiosios žarnos fistulė atsirado 0,4 proc. pacientų [131].

Mūsų nustatytas kraujavimo iš tiesios žarnos dažnis – 3,5 proc. – atitinka literatūroje nurodomas reikšmes. Reikšmingas kraujavimą iš tiesiosios žarnos nulemiantis parametras – tiesiosios žarnos tūris, apšvitinamas paskirtąja 160 Gy doze. Dozimetrijos po implantacijos duomenimis, pacientams, kuriems nebuvo kraujavimo iš tiesiosios žarnos, V_R100 buvo 0,5±0,6 cm^3, o kraujuojantiems pacientams – 1,14±0,49 cm^3 (p=0,005). Tačiau keliems pacientams V_R100 buvo palyginti saugiu 0,21–0,94 cm^3 intervalu. Literatūroje diskutuojama ne tik dėl dozimetrinių veiksnių įtakos kraujavimui iš tiesiosios žarnos. Nurodoma, kad cukrinis diabetas, hipertenzija, lėtinės uždegiminės žarnyno ligos gali turėti reikšmės toksiškumo virškinamajam traktui po brachiterapijos atsiradimui. Retrospektyvusis tyrimo pobūdis neleidžia įvertinti šių veiksnių įtakos, ir tai yra mūsų tyrimo trūkumas.

Vienam iš gydytų pacientų (Nr. 102, 12 lentelė) išsivystė tiesiosios žarnos fistulė. Tiesiosios žarnos tūris, apšvitintas paskirtąja doze, V_R100 siekė

1,57 cm^3. Po brachiterapijos praėjus 16,4 mėnesio, atsirado kraujavimas iš tiesiosios žarnos. Kitoje gydymo įstaigoje atlikta tiesiosios žarnos gleivinės biopsija išprovokavo fistulės susiformavimą. Literatūros duomenimis, apšvitintos tiesiosios žarnos gleivinės biopsija susijusi su padidėjusia fistulės susiformavimo rizika ir todėl nerekomenduojama [72, 77]. Po šios komplikacijos mes papildėme pacientams teikiamus medicininius dokumentus, rekomenduodami neatlikinėti tiesiosios žarnos gleivinės biopsijų.

Apibendrindami mūsų atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenis, galėtume teigti, kad radioaktyviojo Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybė, gydant priešinės liaukos vėžiu sergančius pacientus, mūsų centre yra pakankamai gera. Tyrimo metu analizuotas nepageidaujamas implantuotų Jodo-125 šaltinių poveikis patvirtino kitų autorių duomenis, o dviejų implantacijos metodų kokybės palyginimas yra tikrai novatoriškas, nes beveik nėra publikacijų apie naują į grandinėles sujungtų šaltinių implantavimo metodą, kai implantavimo procedūros metu šaltiniai į grandinėles sujungiami skirtingais atstumais.

IŠVADOS

1. Vertinant Jodo-125 šaltinių implantavimo kokybę, skirtingais atstumais sujungtų į grandinėlę šaltinių pranašumas, palyginti su laisvais šaltiniais, yra homogeniškesnis dozės pasiskirstymas priešinėje liaukoje ir mažesnė šlaplės ir tiesiosios žarnos apšvita.
2. Spindulinio gydymo kokybei vertinti atliekama dozimetrija yra tikslesnė praėjus 30-čiai dienų po Jodo-125 šaltinių implantacijos nei atliekama pirmą dieną po intervencijos.
3. Nustatyta, kad sunkiausi šlapinimosi sutrikimai buvo praėjus 1–3 mėnesiams po radioaktyviųjų šaltinių implantacijos, o į iki brachiterapijos buvusį lygį 50 proc. pacientų grįžo per 15 stebėsenos mėnesių. Šlapinimosi būklė prieš brachiterapiją yra reikšmingas prognostinis veiksnys, numatant šlapinimosi sutrikimų išnykimo trukmę po gydymo.
4. Nors kraujavimas iš tiesiosios žarnos yra reta komplikacija (3,5 proc.), bet nustatyta, kad jos išsivystymas priklauso nuo didesnio apšvitinto tiesiosios žarnos tūrio.
5. Erekcijos sutrikimų atsiradimui reikšmingą įtaką darė erekcijos būklė prieš gydymą, pacientų amžius, šlapinimosi sutrikimai iki brachiterapijos ir priešinės liaukos tūris, o 65 proc. pacientų, kuriems iki gydymo nebuvo erekcijos sutrikimų, jų nebuvo ir po 12 stebėsenos mėnesių.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Išanalizavę „mokymosi kreivę“, teigiame, kad brachiterapijos procedūras kokybiškai galima atlikti tik pakankamą implantacijų skaičių turinčiuose centruose.
2. Po brachiterapijos, esant proktito simptomams, nerekomenduojama atlikti tiesiosios žarnos gleivinės biopsijos.
3. Po Jodo-125 šaltinių implantacijos visiems pacientams būtina atlikti dozimetriją implantavimo kokybės įvertinimui.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar;61(2):69-90.
2. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Intern Med 2008 Mar 18;148(6):435-48.
3. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, et al. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. Cancer 2003 Apr 1;97(7): 1653-62.
4. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007 Jun; 177(6):2106-31.
5. Dale RG. Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. Br J Radiol 1989 Mar;62(735):241-4.
6. Ling CC. Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(1):81-7.
7. Whitmore WF, Jr., Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. J Urol 1972 Dec;108 (6):918-20.
8. Koprowski CD, Berkenstock KG, Borofski AM, et al. External beam irradiation versus 125 iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 Sep;21(4):955-60.
9. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. I-125 interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned 10 years later? Cancer 1989 Jun 15;63(12):2415-20.
10. Morton JD, Peschel RE. Iodine-125 implants versus external beam therapy for stages A2, B, and C prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988 Jun;14(6):1153-7.
11. Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 Aug;21(3):537-47.
12. Nakano M, Uno H, Gotoh T, et al. Migration of prostate brachytherapy seeds to the vertebral venous plexus. Brachytherapy 2006 Apr;5(2):127-30.

13. Franca CA, Vieira SL, Carvalho AC, et al. Radioactive seed migration after prostate brachytherapy with iodine-125 using loose seeds versus stranded seeds. Int Braz J Urol 2009 Sep;35(5):573-9.
14. Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, et al. Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extra-prostatic seed placement correlates with migration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jun 1;59(2):419-25.
15. Ragde H. Brachytherapy (seed implantation) for clinically localized prostate cancer. J Surg Oncol 1997 Jan;64(1):79-81.
16. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Jul 1;44(4):747-8.
17. Cha CM, Potters L, Ashley R, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Sep 1;45(2):391-5.
18. Dicker AP, Lin CC, Leeper DB, et al. Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radio-biological effectiveness and dosimetry. Semin Urol Oncol 2000 May; 18(2):152-9.
19. Yu Y, Waterman FM, Suntharalingam N, et al. Limitations of the minimum peripheral dose as a parameter for dose specification in permanent 125I prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 Feb 1;34(3):717-25.
20. Waterman FM, Yue N, Corn BW, et al. Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jul 15;41(5):1069-77.
21. Bice WS, Jr., Prestidge BR, Grimm PD, et al. Centralized multi-institutional postimplant analysis for interstitial prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jul 1;41(4):921-7.
22. Stock RG, Stone NN, Tabert A, et al. A dose-response study for I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Apr 1;41(1):101-8.
23. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. Urology 1998 May;51(5): 796-803.
24. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postim-plant dosimetric analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jan 1;46(1): 221-30.

25. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/ EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2007 Apr;83(1):3-10.
26. Taussky D, Austen L, Toi A, et al. Sequential evaluation of prostate edema after permanent seed prostate brachytherapy using CT-MRI fusion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jul 15;62(4):974-80.
27. Willins J, Wallner K. CT-based dosimetry for transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Sep 1;39(2): 347-53.
28. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Influence of timing on the dosimetric analysis of transperineal ultrasound-guided, prostatic conformal brachytherapy. Radiat Oncol Investig 1998;6(4):182-90.
29. Chauveinc L, Flam T, Solignac S, et al. Prostate cancer brachytherapy: is real-time ultrasound-based dosimetry predictive of subsequent CT-based dose distribution calculation? A study of 450 patients by the Institut Curie/Hospital Cochin (Paris) Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jul 1;59(3):691-5.
30. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Nov 1;57(3):645-53.
31. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Jul 15;65(4):965-74.
32. Stone NN, Potters L, Davis BJ, et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Dec 1;69(5):1472-7.
33. Stock RG, Stone NN, Dahlal M, et al. What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. Brachytherapy 2002;1(2):83-9.
34. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jan 1;58(1):25-33.

35. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, et al. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol 1999 Apr;161(4):1212-5.
36. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. Curr Urol Rep 2002 Jun;3(3):250-7.
37. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiother Oncol 2000 Dec;57(3):273-8.
38. Blasko JC. Brachytherapy. Urology 2000 Mar;55(3):306-8.
39. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, et al. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Aug 1;48(1):111-7.
40. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 15;47(5):1261-6.
41. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. Cancer 1998 Sep 1;83(5):989-1001.
42. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. Cancer 2000 Jul 1;89(1):135-41.
43. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Sep 1;51(1):31-40.
44. Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated by brachytherapy. BJU Int 2004 Dec;94(9):1235-8.
45. Prada PJ, Hevia M, Juan G, et al. [I125 low dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years]. Arch Esp Urol 2005 Apr;58(3):213-26.
46. Khaksar SJ, Laing RW, Henderson A, et al. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose-rate prostate brachytherapy. BJU Int 2006 Dec;98(6):1210-5.
47. Block T, Czempiel H, Zimmermann F. Transperineal permanent seed implantation of "low-risk" prostate cancer: 5-year-experiences in 118 patients. Strahlenther Onkol 2006 Nov;182(11):666-71.

48. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Jan 1;67(1):57-64.
49. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Feb 1;67(2):327-33.
50. Crook J, McLean M, Catton C, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Feb 1;52(2):453-60.
51. Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Jul 15;56(4):1085-92.
52. Crook J, McLean M, Catton C, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Feb 1;52(2):453-60.
53. Kao J, Stone NN, Lavaf A, et al. (125)I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jan 1;70(1):96-101.
54. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Apr 1;47(1):121-8.
55. Brown D, Colonias A, Miller R, et al. Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal (125)i prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 May 1;47(2):353-60.
56. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. Urology 2000 Jan;55(1):91-6.
57. Peschel RE, Chen Z, Roberts K, et al. Long-term complications with prostate implants: iodine-125 vs. palladium-103. Radiat Oncol Investig 1999;7(5):278-88.
58. Bates TS, Wright MP, Gillatt DA. Prevalence and impact of incontinence and impotence following total prostatectomy assessed anonymously by the ICS-male questionnaire. Eur Urol 1998;33(2):165-9.
59. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Aug 1;45(1):59-67.
60. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of 125iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J Urol 1995 Mar;153(3 Pt 2):1020-5.

61. Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, et al. The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Feb 1;52(2):461-8.
62. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol 2002 Apr;41(4):434-9.
63. Neill M, Studer G, Le L, et al. The nature and extent of urinary morbidity in relation to prostate brachytherapy urethral dosimetry. Brachytherapy 2007 Jul;6(3):173-9.
64. Williams SG, Millar JL, Duchesne GM, et al. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2004 Oct;73(1):33-8.
65. Lee N, Wuu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48(5):1457-60.
66. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Apr 1;47(1):129-36.
67. Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, et al. Transperineal 125iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Feb 1;43(3):565-70.
68. McElveen TL, Waterman FM, Kim H, et al. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Aug 1;59(5):1395-404.
69. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. Radiother Oncol 2007 Jan;82(1):46-9.
70. Kao J, Stone NN, Lavaf A, et al. (125)I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jan 1;70(1):96-101.
71. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
72. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Aug 1;48(1):119-24.

73. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Apr 1;47(1):121-8.
74. Snyder KM, Stock RG, Hong SM, et al. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jun 1;50(2):335-41.
75. Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 May 15;32(2):465-71.
76. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Mar 15;43(5):1021-7.
77. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. Cancer 1968 Oct;22(4):767-78.
78. Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. Dig Dis 1998 Jul;16(4):253-61.
79. Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis. Am J Gastroenterol 1988 Oct;83(10):1140-4.
80. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. Histopathology 1985 May;9(5):517-34.
81. Waterman FM, Dicker AP. Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Feb 1;55(2): 342-53.
82. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Jan 1;67(1):65-70.
83. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 May 1;41(2):263-5.
84. Kiteley RA, Lee WR, deGuzman AF, et al. Radiation dose to the neurovascular bundles or penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy. Brachytherapy 2002;1(2):90-4.
85. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Management of sexual dysfunction after prostate brachytherapy. Oncology (Williston Park) 2003 Jan; 17(1):52-62.
86. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. J Urol 2001 Feb;165(2):436-9.

87. Cesaretti JA, Kao J, Stone NN, et al. Effect of low dose-rate prostate brachytherapy on the sexual health of men with optimal sexual function before treatment: analysis at > or = 7 years of follow-up. BJU Int 2007 Aug;100(2):362-7.
88. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, et al. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. J Urol 1998 Jun;159(6):1988-92.
89. Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA. Sex inventories: can questionnaires replace erectile dysfunction testing? Urology 1999 Oct; 54(4):719-23.
90. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997 Jun;49(6):822-30.
91. Potters L, Calguaru E, Thornton KB, et al. Toward a dynamic real-time intraoperative permanent prostate brachytherapy methodology. Brachytherapy 2003;2(3):172-80.
92. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, et al. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Apr 30;32(1):219-25.
93. Saw CB, Suntharalingam N. Quantitative assessment of interstitial implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 Jan;20(1):135-9.
94. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Apr 1;47(1):121-8.
95. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar;61(2):69-90.
96. Merrick GS, Wallner K, Butler WM, et al. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. Int J Cancer 2001 Oct 20;96(5):313-9.
97. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 Sep 16;280(11):975-80.
98. Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley DM, et al. Impact of prostate volume evaluation by different observers on CT-based post-implant dosimetry. Radiother Oncol 2002 Mar;62(3):267-73.
99. Crook J, Milosevic M, Catton P, et al. Interobserver variation in postimplant computed tomography contouring affects quality assessment of prostate brachytherapy. Brachytherapy 2002;1(2):66-73.
100. Crook J, McLean M, Yeung I, et al. MRI-CT fusion to assess postbrachytherapy prostate volume and the effects of prolonged edema

on dosimetry following transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2004;3(2):55-60.
101. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, et al. Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Mar 15; 40(5):1111-5.
102. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Jul 1;44(4):789-99.
103. Bladou F, Salem N, Simonian-Sauve M, et al. [Permanent iodine 125 implant brachytherapy in localized prostate cancer: results of the first 4 years of experience]. Prog Urol 2004 Jun;14(3):345-52.
104. Hoinkis C, Hakenberg OW, Lehmann D, et al. Evaluation of dose-volume histograms after prostate seed implantation. 4-year experience. Strahlenther Onkol 2004 Sep;180(9):550-6.
105. Lee WR, deGuzman AF, Bare RL, et al. Postimplant analysis of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: evidence for a learning curve in the first year at a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jan 1;46(1):83-8.
106. Liu HW, Malkoske K, Sasaki D, et al. The dosimetric quality of brachytherapy implants in patients with small prostate volume depends on the experience of the brachytherapy team. Brachytherapy 2010 Jul;9(3):202-7.
107. Butler WM, Stewart RR, Merrick GS. Evaluation of radiobiologic biochemical control in a large permanent prostate brachytherapy population from a single institution using AAPM TG-137 parameters. Brachytherapy 2011 Jan;10(1):16-28.
108. Acher P, Popert R, Nichol J, et al. Permanent prostate brachytherapy: Dosimetric results and analysis of a learning curve with a dynamic dose-feedback technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Jul 1;65(3):694-8.
109. Lee WR, deGuzman AF, Tomlinson SK, et al. Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2002 Nov;65(2):123-7.
110. Fagundes HM, Keys RJ, Wojcik MF, et al. Transperineal TRUS-guided prostate brachytherapy using loose seeds versus RAPIDStrand: a dosimetric analysis. Brachytherapy 2004;3(3):136-40.
111. Fuller DB, Koziol JA, Feng AC. Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: analysis of stranded sources and other potential predictive factors. Brachytherapy 2004;3(1):10-9.

112. Heysek RV, Gwede CK, Torres-Roca J, et al. A dosimetric analysis of unstranded seeds versus customized stranded seeds in transperineal interstitial permanent prostate seed brachytherapy. Brachytherapy 2006 Oct;5(4):244-50.
113. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. Brachytherapy 2007 Apr;6(2):129-34.
114. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, et al. Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Jan 1;73(1):61-8.
115. Hinnen KA, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: differences in clinical outcome. Radiother Oncol 2010 Jul;96(1):30-3.
116. Zauls AJ, Ashenafi MS, Onicescu G, et al. Comparison of Intraoperatively Built Custom Linked Seeds Versus Loose Seed Gun Applicator Technique Using Real-Time Intraoperative Planning for Permanent Prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Sep 30.
117. Moerland MA, Wijrdeman HK, Beersma R, et al. Evaluation of permanent I-125 prostate implants using radiography and magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Mar 1;37(4):927-33.
118. Narayana V, Roberson PL, Winfield RJ, et al. Impact of ultrasound and computed tomography prostate volume registration on evaluation of permanent prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Sep 1;39(2):341-6.
119. Dogan N, Mohideen N, Glasgow GP, et al. Effect of prostatic edema on CT-based postimplant dosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jun 1;53(2):483-9.
120. Crook J, McLean M, Catton C, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Feb 1;52(2):453-60.
121. Neill M, Studer G, Le L, et al. The nature and extent of urinary morbidity in relation to prostate brachytherapy urethral dosimetry. Brachytherapy 2007 Jul;6(3):173-9.
122. Keyes M, Miller S, Moravan V, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Mar 15;73(4):1023-32.

123. Anderson JF, Swanson DA, Levy LB, et al. Urinary side effects and complications after permanent prostate brachytherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. Urology 2009 Sep;74(3):601-5.
124. Takeda K, Jingu K, Koto M, et al. Predicting the severity of acute urinary toxicity after brachytherapy with iodine-125 for localized prostate cancer. Tohoku J Exp Med 2011;223(1):55-60.
125. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. J Urol 2003 May;169(5):1643-52.
126. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. A comparison of radiation dose to the neurovascular bundles in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Nov 1;48(4):1069-74.
127. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jun 1;62(2): 437-47.
128. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, et al. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 15;46(5):1301-7.
129. Zelefsky MJ, Yamada Y, Marion C, et al. Improved conformality and decreased toxicity with intraoperative computer-optimized transperineal ultrasound-guided prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Mar 15;55(4):956-63.
130. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Rectal function following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Oct 1;48(3):667-74.
131. Tran A, Wallner K, Merrick G, et al. Rectal fistulas after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Sep 1;63(1):150-4.

PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

Mokslinės publikacijos:

1. Jaruševičius, Laimonas; Inčiūra, Arturas; Vaičiūnas, Juozaitytė, Elona. Šlapinimosi sutrikimų po priešinės liaukos vėžio brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais analizė. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2011, 15(6); 422-427.
2. Jaruševičius, Laimonas; Inčiūra, Arturas; Vaičiūnas, Kęstutis; Vaitkus, Antanas; Šniurevičiūtė, Miglė; Juozaitytė, Elona. Priešinės liaukos vėžio brachiterapijos Jodo-125 šaltiniais kokybės tyrimas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2011, 15(6), 428-433.

Kitos publikacijos disertacijos tema

1. Jaruševičius, Laimonas; Inčiūra, Arturas; Vaičiūnas, Kęstutis; Bliujūtė, Eglė; Juozaitytė, Elona. Changes of international prostate symptom score after I-125 prostate brachytherapy / Laimonas Jarusevicius, Arturas Inciura, Kęstutis Vaičiunas, Egė Bliujūtė, Elona Juozaitytė. Acta Chirurgica Latviensis, Abstracts 5th Baltic Congress of Oncology, May 14-15, Riga, Latvia.
2. Inčiūra, Arturas; Jaruševičius, Laimonas; Vaičiūnas, Kęstutis; Juozaitytė, Elona. Prostatos vėžio brachiterapijos veiksmingumo apžvalga. Medicina. 2009, 45(8); 660-671.
3. Aleksandravičiūtė, Eglė; Jaruševičius, Laimonas. Klinikinis prostatos vėžio atvejis. Gydymo menas. 2008(9); 97-98.
4. Bierontienė, Danutė; Griniūtė, Rasa; Inčiūra, Arturas; Jančiauskienė, Rasa; Jaruševičius, Laimonas; Jievaltas, Mindaugas; Jonaitienė, Eglė; Jonaitis, Laimas Virginijus; Juodžbalienė, Edita Bronė; Juozaitytė, Elona; Kiudelis, Gediminas; Kupčinskas, Limas; Liutkauskienė, Sigita; Petrauskas, Dalius; Sakalauskas, Raimundas; Ulozas, Virgilijus; Vaidotienė, Laima; Vaitkienė, Daiva. Onkologija šeimos gydytojui: vadovėlis. II dalis. Klinikinė onkologija,UAB „Vitae Litera“, 2008.
5. Inčiūra, Arturas; Jaruševičius, Laimonas; Juozaitytė, Elona. Priešinės liaukos vėžio brachiterapijos I-125 šaltiniais komplikacijos. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2008(12), Nr. 2, 120-126.
6. Jaruševičius, Laimonas; Inčiūra, Arturas; Vaičiūnas, Kęstutis; Vaitkus, Antanas; Šniurevičiūtė, Miglė; Juozaitytė, Elona. Comparison of real-time intra operative ultrasound-based dosimetry with postoperative computed tomography-based dosimetry for prostate brachytherapy with I-125 seeds. Lietuvos gydytojo žurnalas. 2008(2), 62.

7. Jaruševičius, Laimonas; Inčiūra, Arturas; Vaičiūnas, Kęstutis; Vaitkus, Antanas; Šniurevičiūtė, Miglė; Juozaitytė, Elona. Comparison of real-time intra operative ultrasound-based dosimetry with post-operative computed tomography-based dosimetry for prostate brachytherapy with I-125. European urology meetings : Abstracts of the EAU 2nd North Eastern European Meeting : 12-13 September 2008, Vilnius, Lithuania. 2008(3), iss. 8, 71.
8. Jaruševičius, Laimonas. Onkologijos naujienos: pirmą kartą Pabaltijyje prostatos vėžiui gydyti pradėtos naudoti radioaktyvaus jodo "sėklos". Gydymo menas. 2007, Nr. 06-07(141-142),p. 91.

PRIEDAI

Priedas 1

TARPTAUTINĖ PROSTATOS SIMPTOMŲ SKALĖ

Klausimai, susiję su praėjusiu mėnesiu	Niekada	Rečiau kaip 1 × iš 5 atvejų	Rečiau kaip 1/2 atvejų	Pusė visų atvejų	Dažniau kaip pusė atvejų	Beveik visada
1. Ar dažnai jautėte, kad po šlapinimosi jūsų pūslė nevisiškai ištuštėja?	0	1	2	3	4	5
2. Ar dažnai reikėjo trumpiau kaip per 2 val. šlapintis antrą kartą?	0	1	2	3	4	5
3. Ar dažnai reikėjo daug kartų nustoti ir vėl pradėti šlapintis?	0	1	2	3	4	5
4. Ar dažnai buvo nesulaikomas potraukis šlapintis?	0	1	2	3	4	5
5. Ar dažnai šlapinantis būna silpna srovė?	0	1	2	3	4	5
6. Ar dažnai turite įsitempti ir stengtis, kad pradėtumėt šlapintis?	0	1	2	3	4	5
7. Kaip dažnai keliatės naktį nusišlapinti?	0k	1k	2k	3k	4k	5k

Priedas 2

TARPTAUTINIS EREKCIJOS FUNKCIJOS RODIKLIS (IIEF-5)

1. Kaip jūs apibūdintumėte savo įsitikinimą, kad pasieksite ir palaikysite erekciją?	Nėra įsitikinimo 0	Labai mažas 1	Mažas 2	Vidutinis 3	Didelis 4	Labai didelis 5
2. Kai jūs lytiškai susijaudinę pasiekdavote erekciją, kaip dažnai varpa būdavo pakankamai standi įsiskverbti į partnerės makštį?	Nebuvo lytinio aktyvumo 0	Beveik niekada/ niekada 1	Keletą kartų (gerokai rečiau negu pusę kartų) 2	Kartais (apie pusę kartų) 3	Dažnai (gerokai dažniau negu pusė kartų) 4	Beveik visada/ visada 5
3. Kaip dažnai jūs, lytiškai santykiaudami, galėdavote palaikyti erekciją, įsiskverbę į partnerės makštį?	Nebuvo lytinio aktyvumo 0	Beveik niekada/ niekada 1	Keletą kartų (gerokai rečiau negu pusę kartų) 2	Kartais (apie pusę kartų) 3	Dažnai (gerokai dažniau negu pusė kartų) 4	Beveik visada/ visada 5
4. Kaip sunku būdavo lytiškai santykiaujant palaikyti erekciją lytiniam aktui užbaigti?	Nebuvo lytinio aktyvumo 0	Beveik niekada/ niekada 1	Keletą kartų (gerokai rečiau negu pusę kartų) 2	Kartais (apie pusę kartų) 3	Dažnai (gerokai dažniau negu pusė kartų) 4	Beveik visada/ Visada 5
5. Kaip dažnai jūs pasitenkindavote lytiškai santykiaudami?	Nebuvo lytinio aktyvumo 0	Beveik niekada/ niekada 1	Keletą kartų (gerokai rečiau negu pusę kartų) 2	Kartais (apie pusę kartų) 3	Dažnai (gerokai dažniau negu pusė kartų) 4	Beveik visada/ visada 5