

**Artykuły przeglądowe • Review articles****Postępowanie u chorych ze wznową miejscową raka gruczołu krokowego po radykalnej radioterapii**

Karol Edward Nietupski, Tomasz Demkow, Iwona Skoneczna

*Chorzy z rakiem gruczołu krokowego po zakończonej radioterapii radykalnej są monitorowani poprzez cykliczne oznaczanie poziomu PSA, badanie kliniczne oraz badania obrazowe. Z uwagi na często spotykane rozbieżności pomiędzy stanem klinicznym a zmianami poziomu PSA została stworzona definicja progresji biochemicznej, która nie jest jednoznaczna z progresją kliniczną. Progresję biochemiczną rozpoznaje się w momencie stwierdzenia wzrostu poziomu PSA w trzecim z kolei oznaczeniu. W przypadku rozpoznania progresji biochemicznej kolejnym etapem diagnostyki jest próba potwierdzenia progresji miejscowej, która w grupie pacjentów po zabiegu radykalnej radioterapii występuje w przybliżeniu u 30%. Równocześnie przeprowadza się diagnostykę, mającą na celu wykluczenie progresji systemowej. Wykonywane są badania obrazowe, z których najistotniejszym jest scyntygrafia układu kostnego. W diagnostyce miejscowej przeprowadza się badanie fizykalne (DRE) oraz transrektalne badanie ultrasonograficzne (TRUS). W obrazie TRUS podejrzane o wznowę miejscową są zwłaszcza obszary obniżonej echogeniczności. Celem potwierdzenia progresji miejscowej u określonej grupy pacjentów pod kontrolą TRUS wykonywana jest biopsja gruboigłowa gruczołu krokowego (re-biopsja). Interpretacja obrazu histopatologicznego jest trudna z uwagi na współwystępujące często zmiany popromienne oraz zapalne. Istotne jest również rozróżnienie pomiędzy utkaniem aktywnego nowotworu, a nowotworu przetrwałego po napromienianiu. Odsetek pozytywnych biopsji w grupie pacjentów z progresją biochemiczną wynosi ok. 30%, niemniej należy zwrócić uwagę na związek miejscowej skuteczności leczenia z podaną dawką oraz z techniką napromieniania. Większość pacjentów ze wznową miejscową po radioterapii radykalnej jest poddawana wyłącznie leczeniu hormonalnemu, niemniej u wybranych pacjentów z potwierdzoną histopatologicznie progresją miejscową w wyspecjalizowanych ośrodkach przeprowadza się miejscową terapię ratującą. Jedną z opcji terapeutycznych jest brachyterapia gruczołu krokowego. Wyniki tego leczenia, według dostępnych w literaturze doniesień, można określić jako dobre, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, jak i liczbę powikłań.*

**Management in local progression  
of prostatic adenocarcinoma after definitive radiotherapy**

*Follow-up of prostate cancer patients after radical radiotherapy includes clinical examination, periodical measurements of PSA level, bone scan and CT or x-ray examinations.*

*Biochemical progression (3 consecutive results of elevated PSA) does not always equal clinical progression. In all patients with elevated PSA it is necessary to confirm, diagnose or to exclude local progression, which has to be distinguished from systemic progression. All patients should undergo bone scan, chest x-ray and ultrasound of the abdomen. Digital rectal and transrectal ultrasound examinations are vital for local relapse assessment. To confirm local progression (up to 30% of biochemical progressions) rebiopsy (tru-cut) may be performed, but pathological interpretations of findings are difficult due to post-radiotherapy alterations and inflammatory reactions. In selected cases salvage local treatment may be offered after pathological confirmation of the local relapse, although usually patients are offered hormonal therapy only. Because the number of young and fit patients diagnosed with recurrent prostate cancer is increasing some institutions introduce salvage brachytherapy after local failure of radical radiotherapy. The data concerning this management is scant, but promising.*

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, biopsja, leczenie ratujące

**Key words:** prostatic adenocarcinoma, biopsy, retreatment

## Skuteczność leczenia, diagnostyka wznowy

Według aktualnych oszacowań, w zależności od stopnia zaawansowania, u około 20-60% chorych na raka gruczołu krokowego, poddanych radykalnemu napromienianiu, w ciągu 5 lat od jego zakończenia występuje progresja miejscowa lub systemowa, wymagająca kolejnej formy terapii [1, 2].

### Progresja biochemiczna

Cykliczne oznaczenia poziomu PSA w surowicy krwi są najpewniejszą formą przewidzenia ewentualnej progresji [3, 4]. Bardzo rzadko (poniżej 3%) występują przypadki, gdy wznowie klinicznej nie towarzyszy progresja w postaci wzrostu PSA [5, 6]. Po zabiegu radykalnego napromieniania spadek poziomu PSA jest stopniowy i rzadko osiąga wartości nieoznaczalne. Różny jest moment, kiedy poziom PSA osiąga najniższe wartości – nadir. Właściwa ocena skuteczności terapii uzależniona jest od rozumienia kinetyki poziomu PSA [3]. Jeżeli po zakończonym leczeniu następuje wzrost poziomu PSA, określa się tę sytuację jako „progresję biochemiczną”, która nie jest równoznaczna z progresją kliniczną. Kryteria progresji biochemicznej były różnie definiowane. W 1996 r. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) zaproponował ujednolicone stanowisko w sprawie progresji biochemicznej:

1. Wzrost PSA w trzech następujących po sobie oznaczeniach należy traktować jako progresję biochemiczną u pacjentów po radioterapii gruczołu krokowego. Oznaczenia te należy wykonywać w pierwszych 2 latach obserwacji co 3-4 miesiące, następnie co 6 miesięcy. Za moment rozpoznania progresji należy przyjąć połowę odstępu czasowego pomiędzy najniższym poziomem (nadiem), a pierwszą podwyższoną wartością PSA [1].
2. Progresja biochemiczna nie jest równoznaczna z progresją kliniczną i w przypadku, gdy nie towarzyszą jej objawy kliniczne, nie może być podstawą do rozpoczęcia leczenia, natomiast może być przyjęta za punkt końcowy w badaniach klinicznych [2].
3. Nadir PSA jest czynnikiem prognostycznym, nie można jednak przyjąć punktu odcięcia i określić wartości poziomu PSA, która wskazałaby na niepowodzenie leczenia [4].

Rosnący poziom PSA wskazuje na ryzyko wystąpienia progresji klinicznej. W jednym z badań, w trakcie trwającej średnio 3 lata obserwacji grupy 400 pacjentów po radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego, stwierdzonej progresji biochemicznej towarzyszyła u 24% pacjentów progresja kliniczna. W przypadku stabilnego poziomu PSA – progresja kliniczna wystąpiła jedynie u 2,4% chorych [6].

## Ryzyko progresji miejscowej

Dla dalszej terapii istotne jest rozróżnienie pomiędzy progresją miejscową a systemową. Warunkuje to wdrożenie systemowego leczenia hormonalnego w przypadku uogólnienia procesu nowotworowego, lub ewentualnej ratującej terapii w przypadku niepowodzenia miejscowego. Kinetyka wzrostu poziomu PSA w surowicy w połączeniu ze stopniem wyjściowego zaawansowania klinicznego lub histopatologicznego (cecha T), oceną histologiczną stopnia złośliwości (G) może wskazywać na rodzaj progresji. U pacjentów z niskimi cechami T (T1, T2), brakiem zmian węzłowych (N0), niskim oraz średnim stopniem złośliwości (G1-G2, Gleason 2-7) oraz wyjściowym poziomem PSA poniżej 10 ng/ml najczęściej możemy spodziewać się wznowy miejscowej. Natomiast w przypadku wyższego stopnia miejscowego zaawansowania (np. inwazji pęcherzyków nasiennych), wyższej złośliwości (Gleason 8 i więcej), wyższego wyjściowego poziomu zwiększa się prawdopodobieństwo, iż progresja biochemiczna związana jest z uogólnieniem procesu nowotworowego. Podane kryteria są oczywiście orientacyjne i nie mogą być podstawą do stawiania diagnozy [5].

### Analiza czasu, w którym dochodzi do progresji jako czynnika różnicującego progresję miejscową od systemowej

Tempo wzrostu poziomu PSA wskazywać może na charakter progresji (miejscowa / uogólniona). Obliczane jest ono jako czas podwojenia poziomu PSA – PSADT (PSA *doubling time*), lub wyliczenie logarytmu z rocznego przyrostu PSA (log ng/ml/rok). Umownie tempo wzrostu PSA podzielić można na „stopniowe”: PSADT ponad 1 rok, lub  $<0,69 \log/\text{ng/ml/rok}$ , „umiarkowane”: PSADT 6 mies. – 1 rok, lub  $0,69-1,4 \log/\text{ng/ml/rok}$ , „gwałtowne”: PSADT  $<6 \text{ mies}$  lub  $>1,4 \log/\text{ng/ml/rok}$  [7]. Wielu autorów jest zdania, iż okres PSADT może świadczyć o umiejscowieniu wznowy. Wykazano, iż w przypadku gwałtownego wzrostu PSA przerzuty pojawiają się u ponad 45% pacjentów, podczas gdy w grupie ze stopniowym lub umiarkowanym wzrostem – u około 8%. Uważa się, iż gwałtowny wzrost poziomu PSA świadczy najczęściej o progresji systemowej [6].

### Badania obrazowe w diagnostyce progresji

Celem wykluczenia progresji systemowej wykonywane są badania obrazowe: scyntygrafia kości, dodatkowo RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy. Przy braku objawów klinicznych, jeśli PSA jest niższe niż 40 ng/ml, prawdopodobieństwo wykrycia zmiany przerzutowej w badaniu scyntygrafii kości jest mniejsze niż 5%. Wyniki badań tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego rzadko wnoszą informacje kliniczne w przypadku pacjentów ze wznową biochemiczną. Alternatywne formy obrazowania – np. radioimmunoscycyntygrafia wnoszą niewiele istotnych informacji i nie są wykorzystywane w praktyce klinicznej [8-10].

### **Rola badania *per rectum* w diagnostyce wznowy miejscowej**

Badanie fizykalne *per rectum* (DRE) jest metodą stosunkowo mało czułą oraz mało specyficzną, niemniej jest konieczne we wstępnej fazie diagnostyki wznowy miejscowej i stanowi istotny element rutynowej obserwacji chorego po radykalnym leczeniu miejscowym. Czułość i specyficzność DRE jest znacznie mniejsza niż badania TRUS (*transrectal ultrasonography*).

### **Rola badania TRUS w diagnostyce wznowy miejscowej po radioterapii**

Badanie TRUS jest rutynową formą obrazowania gruczołu krokowego. W standardowym badaniu TRUS przeprowadza się ocenę w płaszczyźnie poprzecznej: ocenę pęcherzyków nasiennych, stref obwodowych i pozostałej części miększu, identyfikację zmian ogniskowych, określenie wymiarów poprzecznych. Następnie ocenia się gruczoł w płaszczyźnie strzałkowej – potwierdza obecność zmian ogniskowych, określa wymiar strzałkowy do obliczenia objętości.

Uważa się, iż guzy o charakterze gruczolakoraków prostaty mogą mieć obniżoną echogeniczność w porównaniu do pozostałej części miększu, ale również mogą być izoechogeniczne, najrzadziej hiperechogeniczne. W przypadku guzów izoechogenicznych istnieje potencjalna możliwość identyfikacji zmian poprzez odróżnienie ich od prawidłowego miększu gruczołu dzięki identyfikacji zmian budowy strefowej, kształtu gruczołu, ewentualnie ukrwienia.

Rutynowo wykonywane w diagnostyce gruczołu krokowego transrektalne badanie USG wydaje się mieć obniżoną wartość u pacjentów po radykalnej radioterapii i leczeniu hormonalnym. Echogeniczność miększu jest bowiem zazwyczaj zaburzona, często obserwuje się zatarcie budowy strefowej oraz zwapnienia. W tym układzie interpretacja obrazu USG sprawia duże trudności, jednak badanie jest pomocne do wyboru miejsca pobrania wycinków i określenia objętości gruczołu krokowego. Metoda ta stawia duże wymagania badającemu, a ponadto stosowany sprzęt powinien być możliwie wysokiej jakości [11].

### **Wskazania do wykonania, technika, skuteczność i powikłania biopsji po rth (re-biopsji)**

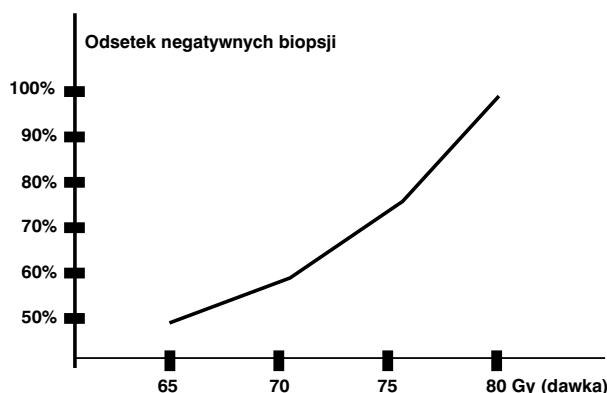
Wskazania do re-biopsji gruczołu krokowego u pacjentów po radykalnej radioterapii nie są jednoznacznie ustalone. Opinie klinicystów w tej materii są podzielone. W niektórych ośrodkach re-biopsję wykonuje się rutynowo i są one elementem obserwacji, w innych zaś obserwacja oparta jest przede wszystkim na cyklicznych oznaczeniach PSA oraz badaniach klinicznych. Zazwyczaj uważa się, iż biopsję należy rozważyć w przypadku rosnącego PSA (3 kolejne oznaczenia), po osiągnięciu tzw. nadiru, który następuje najczęściej pomiędzy 8 a 18 miesiącem od zakończenia leczenia [5].

Tradycyjna technika zakłada pobranie sześciu wycinków, po 3 z każdego płata, wzdłuż linii równoległej do płaszczyzny strzałkowej, znajdującej się pomiędzy brzegiem prostaty a linią pośrodkową: ze szczytu, środkowej części, oraz przy podstawie. Wielu autorów sugeruje zmianę technik biopsji na ośmiopunktową, z pobraniem wycinków ze strefy przejściowej w wybranych przypadkach, oraz wykonanie celowanej biopsji ognisk podejrzanych. O wyborze miejsca biopsji decydować może lokalizacja guza przed napromienieniem [12-14].

Stosunkowo mało jest danych odnośnie zjawisk występujących w gruczole krokowym po radioterapii. Powszechnie znane są trudności w interpretacji materiału histologicznego. Ocena histopatologiczna prostaty po napromienieniu stwarza problemy w postaci trudności w różnicowaniu pomiędzy utkaniem żywego nowotworu, a nowotworu uszkodzonego po napromienieniu. Obecność cech zapalenia, atrofia, poatroficzna hiperplazja, zniekształcenie zrazików, zmniejszenie stosunku ilości zrazików do zrębu, włóknienie zrębu, powiększenie i/lub pyknoza jąder, obecność ziarnistości skrobiowatych, typowej i atypowej hiperplazji podstawnokomórkowej – naśladować mogą w obrazie mikroskopowym obecność raka. Liang Cheng i wsp. opublikowali pracę, w której poddano analizie wyniki diagnostyki 57 chorych ze wznową miejscową, po radykalnym napromienieniu na obszar prostaty w dawce 5000-6660 cGy. Po około 4 latach wykonano biopsję gruboigłową, a następnie u części z nich ratującą radykalną prostatektomię z powodu progresji miejscowej. W zbadanym materiale biopsyjnym utkanie raka rozpoznano w 29 przypadkach (50,8%), z czego w 83% przypadków suma wg Gleason'a wynosiła co najmniej 7, w 64% nowotwór był wielogniskowy. W badaniach biopsyjnych uszkodzenie popromienne komórek nowotworowych stwierdzono u 48% pacjentów, ale jedynie w 6% przypadków potwierdzono to w preparatach po radykalnej prostatektomii, co dowodzi trudności interpretacyjnych obrazu histopatologicznego preparatów z biopsji *tru-cut* [15].

Odsetek pozytywnych biopsji u pacjentów po zakończonej radioterapii wynosi ok. 30%, niemniej warto zwrócić uwagę na zależność miejscowej skuteczności leczenia od dobranej grupy pacjentów, stosowanej techniki oraz dawki napromieniania. Odsetek negatywnych biopsji wzrasta wraz z wielkością podanej dawki, wynosząc od ok. 48% po dawce 64,8 Gy do ok. 94% po dawce 81 Gy. Zwraca się uwagę na problem heterogenności komórek rakowych tworzących guz, która pociąga za sobą niejednorodną odpowiedź na napromienianie. Uważa się, iż jeśli w biopsji nie zostanie znaleziony żywy nowotwór, a zmiany uznawane są za niespecyficzne (nowotwór uszkodzony, zmiany trudne do zdefiniowania), to niebezpieczeństwo progresji miejscowej wynosi ok. 16% [16]. U około 30% pacjentów z dodatnim wynikiem biopsji, wykonanej po 12 miesiącach od zakończenia leczenia, dojdzie do zaniku nowotworu po kolejnym roku. Uważa się również, iż jeśli w wyniku histopatologicznym zostanie postawione rozpoznanie przetrwałego nowotworu, a poziom PSA w surowicy krwi nie wykazuje tendencji wzrostowych, to nowotwór w prawie wszystkich przypadkach

zanika (jak wykazują kolejne wykonane biopsje), mediana czasu, w jakim zanik ten nastąpi, wynosi 26 miesięcy [18].



Ryc. 1. Zależność wyniku re-biopsji (2,5 roku po leczeniu) od dawki napromieniania [5]

W 1999 r. w *Journal of Clinical Oncology* [19] opublikowano konsensus wypracowany na podstawie analizy zbiorczej badań klicznych, dotyczący wskazań do wykonywania re-biopsji gruczołu krokowego oraz ustalono zakres informacji możliwych do uzyskania po zbadaniu pobranej próbki. W opublikowanych badaniach re-biopsja wykonywana była średnio po ok. 2,5 roku po zakończonym leczeniu. Odsetek negatywnych wyników u pacjentów z wyjściowym stopniem zaawansowania T1-T2 wyniósł od 62% do 80%. Czułość i specyficzność re-biopsji jako metody oceniającej skuteczność radykalnej radioterapii nie została jednoznacznie określona. Ustalono, iż re-biopsja nie powinna być standardowym elementem obserwacji pacjentów po radioterapii radykalnej, najczęściej nie wnosi bowiem większej ilości klinicznie użytecznych informacji niż okresowe oznaczanie poziomu PSA. Wykonanie re-biopsji gruczołu krokowego powinno się rozważyć w grupie pacjentów, u których podejrzewa się progresję miejscową i jeśli rozważa się u nich wdrożenie ratującego leczenia miejscowego (ratująca prostatektomia, brachyterapia). Re-biopsja powinna być wykonywana minimum 2 lata po zakończonym leczeniu. Podkreśla się zasadność prowadzenia dalszych badań celem zdobycia doświadczeń w rozróżnianiu pomiędzy wynikiem pozytywnym, negatywnym, oraz rozpoznania przetrwałych, uszkodzonych po radioterapii, komórek rakowych. Barwienia immunohistochemiczne mogą pomóc w określeniu biologii nowotworu, w szczególności jego inwazyjności. Ustalono, iż informacje uzyskane po wykonaniu re-biopsji są ważne dla określenia wpływu hormonoterapii na tkankę nowotworową w obrębie gruczołu krokowego, poddaną uprzednio napromienianiu [19].

### Progresja miejscowa u chorych po radykalnej radioterapii – opcje terapeutyczne

W przypadku potwierdzenia progresji miejscowej po radioterapii radykalnej i jednocześnie braku dowodów na

uogólnienie choroby należy rozważyć obserwację lub wdrożenie leczenia. Obserwacja bez leczenia może być podjęta w grupie pacjentów bezobjawowych, z niskim ryzykiem szybkiej progresji – z wyjściowo niskim poziomem PSA i stopniem zróżnicowania wg Gleason'a do 7, gdyż w znacznej części przypadków, podczas stosunkowo długiego okresu obserwacji, progresji biochemicznej nie towarzyszy progresja kliniczna [20].

### Hormonoterapia

U większości pacjentów z potwierdzoną miejscową progresją po radykalnej radioterapii zostaje wdrożone leczenie hormonalne (w USA 88-92% pacjentów) [5, 21]. Jak wiemy, jest to postępowanie o założeniu paliatywnym – nie znajduje ono akceptacji wśród części klinicystów, niechętnie rezygnujących z ratującego leczenia o założeniu radykalnym chorych, u których udowodniono miejscową wznowę choroby, a wyklucza się uogólnienie procesu nowotworowego. Również część pacjentów z tej grupy nie akceptuje leczenia z założeniem wyłącznie paliatywnym: żyją bowiem ze świadomością czynnego procesu nowotworowego, dodatkowo podczas hormonoterapii doświadczają pogorszenia jakości życia (uderzenia gorąca, uczucie osłabienia, impotencja, utrata libido, osteoporoza) i narażeni są na ciągłe bezpośrednie lub pośrednie koszty terapii.

### Ratująca prostatektomia

W wybranej grupie pacjentów, gdzie stwierdzono niepowodzenie radykalnej radioterapii, niekiedy rozważa się leczenie drugiego rzutu o założeniu radykalnym. Jedną z opcji jest ratująca prostatektomia, po której obserwuje się powyżej 70% 5-letnich przeżyć. Jest ona obciążona znacznie większą ilością powikłań w porównaniu do radykalnej prostatektomii u pacjentów, którzy uprzednio nie byli napromieniowywani na obszar gruczołu krokowego: nietrzymanie moczu do 60% przypadków, uszkodzenie odbytnicy do 10%. Uważa się, iż odsetek wyleczeń bez istotnych komplikacji po zabiegach ratującej prostatektomii wynosi poniżej 20% [22-24]. Inną formą leczenia nawrotów miejscowych po radioterapii jest zabieg krioblacji, dający ponad 75% skuteczność w badaniu biopsyjnym (*tru-cut*), wykonanym po 6 miesiącach. Jednakże powikłania, związane z nietrzymaniem lub zatrzymaniem moczu, występują u ponad 50% leczonych [21, 25].

Nowe formy ratującej terapii, takie jak radioablacja lub ultrasonografia wysokiej energii, są poddawawane badaniom klinicznym.

### Ratująca brachyterapia

Rozwijającą się metodą postępowania w miejscowych nawrotach po radioterapii jest ratująca brachyterapia gruczołu krokowego.

Technika pierwotnej radykalnej brachyterapii gruczołu krokowego uległa modyfikacji i znacznemu udoskonaleniu w okresie ostatnich kilkunastu lat. Dzięki ewo-

lucji technik obrazowania, w tym dwuwymiarowego TRUS oraz nowych przewodnic dla implantów izotopowych, osiąga się dokładniejsze rozłożenie dawek promieniowania. Umożliwia to podwyższenie dawek do poziomów wyższych niż podawanych przy napromienianiu z pól zewnętrznych, z mniejszym ryzykiem uszkodzenia odbytnicy i pęcherza. Dzięki temu pojawia się możliwość zastosowania brachyterapii jako leczenia drugiego rzutu po radykalnej radioterapii z pól zewnętrznych. Jednakże dotychczasowe doświadczenia w dziedzinie ratującej brachyterapii są raczej ograniczone [26, 27].

Wallner i wsp. przeprowadzili zabiegi brachyterapii u 13 pacjentów z progresją miejscową po radykalnej radioterapii, potwierdzoną biopsyjnie. Uzyskali u połowy pacjentów 5-letnie przeżycie bez miejscowej progresji choroby. U 2 pacjentów wystąpił nasilony odczyn w obrębie odbytnicy, u 4 – zaburzenia funkcji zwieracza [28].

Grupa badaczy z Department of Urology University of Iowa dokonała oceny miejscowej skuteczności zastosowania ratującej brachyterapii u 31 pacjentów ze wznową miejscową po radioterapii. 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wznowy miejscowej, biopsji poddano 15 pacjentów, stwierdzając żywy nowotwór u 4, uszkodzony u 4 i brak nowotworu u 6. 5-letnie przeżycie w badanej grupie wyniosło 67%, tolerancję leczenia określono jako dobrą [29].

W pracy przedstawionej przez D.C. Beyera z Mayo Clinic rezultaty brachyterapii wznowy miejscowej po radykalnej radioterapii również są zachęcające. Badanie przeprowadzono na grupie pacjentów po radykalnej radioterapii. Pacjenci z progresją biochemiczną i ujemnym wynikiem scyntygrafii kości zostali poddani diagnostyce miejscowej: TRUS z biopsją *tru-cut*. 17 pacjentów z dodatnim wynikiem badania histopatologicznego zakwalifikowano do brachyterapii gruczołu krokowego. W 5-letniej obserwacji odnotowano 53% przeżycie bez progresji biochemicznej. Skuteczność była większa, jeśli poziom PSA nie przekraczał 10 ng/ml, a stopień złośliwości wg Gleason'a mieścił się w przedziale 2-6. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym było nietrzymanie moczu, które wystąpiło u 24% pacjentów [30].

G. L. Grado przedstawił wyniki ratującej brachyterapii u 49 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie (TRUS z biopsją *tru-cut*) nawrotem miejscowym raka prostaty po radykalnej radioterapii. Wskazaniem do diagnostyki inwazyjnej były: w przypadku 36 pacjentów rosnący poziom PSA, u kolejnych 8 wynik DRE, u 3 zaś objawy miejscowe, oba czynniki: PSA i DRE u 2 pacjentów. W badaniu TRUS oceniono objętość gruczołu krokowego oraz lokalizację guza. Badanie histopatologiczne wykazało w 10% nowotwór o niskiej złośliwości, w 35% średniej, oraz w 55% o wysokiej złośliwości. Wyjściowy poziom PSA w badanej grupie wynosił średnio 5,6 ng/ml (1,5–79 ng/ml). U 22% chorych wyjściowy poziom PSA przekraczał 10 ng/ml. Po 5-letniej obserwacji w badanej grupie zanotowano 1/49 przypadek miejscowego niepowodzenia oraz 26/49 (53%) przypadków uogólnienia procesu nowotworowego. 5-letnie przeżycie bez progresji biochemicznej osiągnięto u 34% chorych. Skutki uboczne

w postaci nasilonych dolegliwości dyzurycznych wystąpiły u 3 chorych. U 2 chorych występowały nawracające krwawienia z układu moczowego. Wskazania do zabiegu TUR-P wystąpiły u 14 pacjentów. U 3 osób po zabiegu TUR-P wystąpiło nietrzymanie moczu. W przypadku 2 chorych stwierdzono owrzodzenia w obrębie śluzówki odbytnicy, jeden chory z powodu krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego poddany został zabiegowi kolektomii [27].

Istnieją jednak opinie, jak np. analiza przeprowadzona przez AV D`Amico na grupie 49 chorych, iż powikłania ratującej brachyterapii oraz globalne koszty są stosunkowo duże w stosunku do korzyści [31]. Około 36% istotnych powikłań nakazuje poszukiwanie czynników określających rokowanie, celem wyodrębnienia grup o lepszym rokowaniu, co do skuteczności ratujących zabiegów [32].

W świetle przytoczonego piśmiennictwa wydaje się, iż zabieg ratującej brachyterapii, przeprowadzony w doświadczonych ośrodkach, jest mniej ryzykowny i podobnie skuteczny, co ratująca prostatektomia lub cystoprostatektomia. Należy podkreślić, iż możliwe jest osiągnięcie wieloletniej remisji u znacznego odsetka chorych poddanych ratującej brachyterapii.

Wydaje się, iż na obecnym etapie wiedzy, przy często sprzecznych opiniach klinicystów, istnieje konieczność badań nad poprawą diagnostyki wznowy miejscowej, w tym oceny czułości i specyficzności badania TRUS z biopsją *tru-cut*. Ważnym aspektem jest fakt, iż materiał z biopsji *tru-cut* prostaty po radioterapii nie jest łatwy do oceny mikroskopowej. Ważne jest określenie, z jaką dokładnością badanie histopatologiczne pobranej próbki jest w stanie wyjaśnić charakter zmian w gruczole krokowym (nowotwór / nowotwór uszkodzony popromiennie / zmiany zapalne / łagodny przerost) oraz którzy pacjenci powinni być poddawani diagnostyce inwazyjnej. Istotne wydaje się przeanalizowanie korelacji wyników histologicznych, uzyskiwanych drogą biopsji, w porównaniu do materiału z ratującej prostatektomii.

Być może zastosowanie dokładnego badania TRUS, z użyciem techniki dopplera mocy i dopplera konwergentnego, oraz ocena tempa wzrostu PSA okażą się przydatne. Wzrasta liczba pacjentów po radykalnej radioterapii, często stosunkowo młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez obciążeń internistycznych, ze spodziewanym czasem przeżycia ponad 10 lat, u których stwierdza się progresję biochemiczną (PSA) bez progresji klinicznej. Chorzy ci często oczekują od klinicystów diagnostyki i leczenia o założeniu radykalnym, zamiast paliatywnej hormonoterapii. Konieczne wydaje się jednak udowodnienie, iż ratujące procedury wpływają dodatnio na długość i jakość przeżycia.

## Podsumowanie

Należy podkreślić, iż standardową formą postępowania w grupie pacjentów po radioterapii radykalnej, u których doszło do progresji miejscowej, jest leczenie hormonalne. Istnieją zabiegi ratujące (spośród których na największą

uwagę, jak się wydaje, zasługuje brachyterapia), stwarzające potencjalną możliwość wyleczenia. Nie istnieją ściśle kryteria kwalifikacji pacjentów do tych zabiegów. Przyjęto natomiast, iż progresja miejscowa powinna być udowodniona histopatologicznie.

**Karol E. Nietupski MD**

Department of Urology  
The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center  
and Institute of Oncology  
Roentgena 5, 02-781, Warsaw, Poland  
e-mail: nietupski@coi.waw.pl

## Piśmiennictwo

- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC i wsp. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSU-RE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404.
- Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 166-73.
- Kattan MW, Fearn PD i wsp. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48: 1467-74.
- Consensus Statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.
- Vincent T. *De Vita Principles and Practice of Oncology*, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins: 2000
- Sartor CI, Strawderman MH, Hong Lin i wsp. Rate of PSA Rise predicts metastatic versus Local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38: 941-7.
- Wieder JA, Bellderun AS. The utility of PSA doubling time to monitor prostate cancer recurrence. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 571-2.
- Freitas JE, Gilvydas R, Ferry JD, Gonzalez JA i wsp. The clinical utility of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in prostate cancer follow-up. *J Nucl Med* 1991; 32: 1387-90.
- Cher ML, Bianco FJ, Lam JS i wsp. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-91.
- Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients. *Prostate* 1998; 37: 261-9.
- Lencioni R, Cartei F, Caramella D i wsp. The echographic aspects of prostatic carcinoma before and after radiation treatment. *Radiol Med* 1992; 84: 636-40.
- Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V i wsp. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998; 160: 2111-4.
- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199-203.
- Norberg M, Egevad L, Holmberg L i wsp. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50: 562-6.
- Cheng L, Cheville JC, Bostwick DG. Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1173-83.
- Levegrun S, Jackson A, Zalefsky MJ i wsp. Analysis of biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer using dose-distribution variables and tumor control probability models. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 47: 1245-60.
- Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG i wsp. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997; 79: 328-36.
- Crook JM, Perry GA, Robertson S i wsp. Routine biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology* 1995; 45: 624-32.
- Consensus Statements on Radiation Therapy of Prostate Cancer: Guidelines for Prostate Re-Biopsy After Radiation and for Radiation Therapy With Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy. By American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155-63.
- Pisters LL, Perrotte P, Scott SM i wsp. Patient selection for salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2514-20.
- Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP i wsp. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002; 168: 530-5.
- Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R i wsp. Quality of life in patients undergoing salvage procedures for locally recurrent prostate cancer. *J Surg Oncol* 1998; 69: 156-151.
- Rogers E, Ohori M, Kassabian VS i wsp. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 153: 104-10.
- Amling CL, Lerner SE, Martin SK i wsp. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 857-63
- Greene GF, Pisters LL, Scott SM i wsp. Predictive value of prostate specific antigen nadir after salvage cryotherapy. *J Urol* 1998; 160: 86-90.
- Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS i wsp. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999; 53: 2-10.
- Grado GL. Benefits of brachytherapy as salvage treatment for radiorecurrent localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 204-7.
- Wallner KE, Nori D, Morse MJ i wsp. 125 iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 704-6.
- Loening SA, Turner JW. Use percutaneous transperineal 198Au seeds to treat recurrent prostate adenocarcinoma after failure of definitive radiotherapy. *Prostate* 1993; 23: 283-90.
- Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 880-3.
- D'Amico AV. Analysis of clinical utility of the use salvage brachytherapy in patients who have a rising psa after definitive external beam radiation therapy. *Urology* 1999; 54: 201-3.
- Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R i wsp. Quality of life in patients undergoing salvage procedures for locally recurrent prostate cancer. *J Surg Oncol* 1998; 69:156-161.

Otrzymano: 21 marca 2003 r.

Przyjęto do druku: 8 maja 2003 r.