

Z powodu rozpowszechnienia badań przesiewowych z wykorzystaniem oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy, coraz więcej przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznawanych jest we wczesnych stadiach zaawansowania. Po radykalnym leczeniu miejscowym u ok. 25 proc. chorych dochodzi do nawrotu, którego jedynym objawem jest często wzrastające stężenie PSA. Opracowano modele, które pozwalają na przewidywanie ryzyka nawrotu na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu, stopnia złośliwości określonego w skali Gleasona oraz stężenia PSA przed leczeniem. Warunkiem powodzenia miejscowego leczenia nawrotu jest właściwe wyodrębnienie grupy chorych ze wznową ograniczoną do stercza. Badania scyntygraficzne kości oraz badanie tomokomputerowe miednicy mają jednak ograniczoną wartość dla ustalenia czy wznowa biochemiczna jest wyrazem nawrotu miejscowego, czy odległego, zwłaszcza jeśli stężenie PSA jest niższe od 30 ng/ml. Z tego powodu podjęto próby poszerzenia diagnostyki o ocenę dynamiki zmian stężenia PSA, wyrażanej czasem podwojenia stężenia markera. Dotychczas nie opracowano powszechnie akceptowanych zaleceń dotyczących postępowania w nawrotach wyłącznie biochemicznych, zarówno w odniesieniu do metody leczenia, jak i czasu jego podjęcia. U chorych z nawrotem ograniczonym do gruczołu krokowego, którzy pierwotnie leczeni byli napromienianiem, stosowane są prostatektomia lub krioterapia. Z kolei chorzy ze wznową po radykalnej prostatektomii są kandydatami do radioterapii. Czynniki rokowniczymi u chorych z nawrotem są czas od pierwotnego leczenia, stężenie PSA w chwili nawrotu i dynamika zmian stężenia markera. Pięcioletnie przeżycie bez cech nowotworu po leczeniu pierwszego nawrotu uzyskuje się u 10–50 proc. chorych.

Słowa kluczowe: rak stercza, wznowa biochemiczna, radykalna prostatektomia, radioterapia, krioterapia.

Postępowanie w nawrotach raka gruczołu krokowego po pierwotnym leczeniu radykalnym

Management of relapses after primary therapy for prostate cancer

Renata Zaucha, Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

Upowszechnienie badań przesiewowych z udziałem oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy spowodowały znaczący wzrost liczby raków gruczołu krokowego rozpoznawanych we wczesnych, subklinicznych fazach rozwoju. Epstein i wsp. [1] przedstawili kliniczne kryteria, pozwalające na wyróżnienie przypadków nowotworu, które z uwagi na bardzo powolną progresję nie wymagają zastosowania natychmiastowego leczenia miejscowego. Większość chorych poddawana jest jednak bezzwłocznemu leczeniu chirurgicznemu lub radykalnej radioterapii, stosowanymi niekiedy w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym. W ciągu 3 lat od zastosowania radykalnej prostatektomii, radioterapii lub krioterapii u ok. 14–27 proc. chorych dochodzi do nawrotu i wymagają oni ponownego leczenia [2–8]. Ponieważ niepowodzenia leczenia przy niskich wartościach PSA występują niezwykle rzadko [9], seryjne oznaczanie tego markera stanowi czułą metodę wykrywania nawrotów. Tak zwany nawrót biochemiczny, czyli wzrost stężenia PSA w kolejnych oznaczeniach [10], z reguły poprzedza

o wiele miesięcy a nawet lat wystąpienie klinicznych objawów wznowy nowotworu [11].

Obecny stan wiedzy pozwala na wyodrębnienie grup chorych o różnym stopniu ryzyka nawrotu po radykalnym leczeniu miejscowym [3, 4, 12–14]. Nie ma natomiast jednoznacznej definicji nawrotu biochemicznego i zaleceń dotyczących leczenia nawrotów, zarówno w odniesieniu do jego formy, jak i momentu rozpoczęcia. Zagadnienia te omówiono w niniejszym opracowaniu.

DEFINICJE NAWROTU BIOCHEMICZNEGO PO LECZENIU MIEJSCOWYM

Badanie markerów biochemicznych w okresie obserwacji po leczeniu miejscowym z powodu wczesnego raka stercza polega najczęściej na oznaczaniu stężenia PSA w surowicy w odstępach co 3 mies. w pierwszym roku po leczeniu, co 6 mies. od drugiego do piątego roku obserwacji, a następnie raz w roku. W zależności od stosowanej metody laboratoryjnej, dolna granica oznaczalności PSA (wolnego lub związanego) może się wahać w granicach od 0,1 do 0,4 ng/ml, a w przypadku testów nowej generacji o wysokiej czułości – na-

The widespread use of screening procedures including routine testing of serum prostate specific antigen (PSA) resulted in the increased diagnosis of early prostate cancer. Rising PSA is the most frequent sign of failure after definitive local treatment. The clinical stage of prostate cancer, Gleason score and PSA level have been included in mathematical models developed to predict the risk of biochemical failure. Defining which patient groups benefit from salvage local therapy is crucial for the success of treatment. Therefore, examinations like bone scan or computed tomography of the pelvis and abdomen are performed to establish whether the relapse is organ confined or disseminated. Unfortunately, all contemporary diagnostic tools are of limited value, especially in cases with PSA levels below 30 ng/ml. Therefore, to increase the chance of relapse detection, the dynamics of PSA rise, measured by PSA level doubling time, are being included in the work-up. There is no widely accepted therapeutic strategy in terms of timing and type of treatment in cases of biochemical failure. Salvage radical prostatectomy or cryotherapy are offered in local relapses after radical radiotherapy, whereas failures after primary surgery are managed with radical radiotherapy. The time to biochemical failure, PSA level and the PSA doubling time are the most important prognostic factors. The relapse-free five-year survival after salvage therapy varies between 10 and 50%.

Key words: prostate cancer, biochemical relapse, radical prostatectomy, radiotherapy, cryotherapy.

wet, poniżej 0,001 ng/ml [10, 11, 15, 16]. Na podstawie czasu połowicznego zaniku wiadomo, że stężenie PSA powinno się obniżyć poniżej granicy oznaczalności w ciągu 21-30 dni po radykalnej prostatektomii [10].

Ryzyko nawrotu biochemicznego (terminem tym oznacza się wzrost stężenia PSA bez klinicznych objawów wznowy) wynosi po 5 i 10 latach odpowiednio 14–31 proc. i 27–53 proc. [2–7]. Najważniejszymi czynnikami określającymi ryzyko nawrotu są: stopień miejscowego zaawansowania, stopień złośliwości histologicznej, obecność naciekania pęcherzyków nasiennych, stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia oraz zajęcie węzłów chłonnych. Na tak dużą rozpiętość uzyskiwanych wyników mają także wpływ niejednorodne definicje nawrotu biochemicznego [7] – wg jednych autorów wznowę można rozpoznać, gdy pooperacyjne stężenie PSA przekroczy 0,2 ng/ml, wg innych – 0,6 ng/ml, a jeszcze inni jako kryterium przyjmują wzrost stężenia markera w kolejnych dwóch lub trzech badaniach, niezależnie od wartości bezwzględnych. Po radykalnej radioterapii monitorowanie wyników leczenia na podstawie stężenia PSA jest jeszcze trudniejsze. Przede wszystkim stężenie markera rzadko obniża się poniżej granicy oznaczalności. Oprócz wyjściowych czynników rokowniczych, wpływ na stężenie markera mają także czas od zakończenia leczenia oraz osobnicza zdolność gruczołu krokowego do uwalniania PSA [17, 18, 19]. Według zaleceń ASTRO do rozpoznania nawrotu biochemicznego upoważnia 3-krotnie potwierdzony w kolejnych badaniach wzrost stężenia PSA powyżej najniższej wartości osiągniętej po leczeniu [20]. Używanych jest jednak co najmniej kilkanaście innych definicji, w tym, np. dwa lub cztery kolejno stwierdzone wzrosty stężenia PSA po osiągnięciu minimum albo wzrost stężenia PSA powyżej 1,5 ng/ml po

osiągnięciu minimum [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Co istotne, dotychczas nie wykazano, aby którakolwiek z definicji nawrotu biochemicznego była bardziej przydatna od pozostałych.

Wprawdzie nie określono stężenia PSA, które byłoby najsilniej związane z całkowitą remisją, w analizie wieloczynnikowej wykazano, że stężenie poniżej 1 ng/ml jest niezależnym czynnikiem dla długotrwałego przeżycia bez objawów nawrotu [28]. Niemal u 90 proc. chorych, u których stężenie PSA wzrosło o 3 ng/ml w czasie do 6 mies. po osiągnięciu minimalnej wartości, w ciągu 2 lat dochodzi do klinicznego nawrotu [7].

WARTOŚĆ WYKONYWANIA BIOPSI GRUCZOŁU KROKOWEGO PO RADYKALNYM LECZENIU MIEJSCOWYM

Rozpoznawanie nawrotów klinicznych, zwłaszcza miejscowych, bywa niekiedy trudne i wymaga wykonania specjalistycznych badań: przedzobytniczej ultrasonografii, scyntygrafii kości, rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej, czy biopsji gruczołu krokowego lub łoża pooperacyjnej [29]. U chorych po radykalnym napromienianiu wartość diagnostyczna powtórnej biopsji w różnicowaniu całkowitej remisji i przetrwałego nowotworu jest ograniczona z uwagi na bardzo powolną, trwającą nawet do 30 mies. konwersję wyników biopsji do całkowicie negatywnych [30]. Wśród chorych w stopniu T1 i T2 poddawanych powtórnej biopsji odsetek negatywnych wyników w 30 mies. od zakończenia radioterapii wynosi od 62 do 80 proc. [31, 32].

Ze względu na wątpliwą wartość powtórnych biopsji stercza po leczeniu miejscowym wydaje się, że nie powinno się ich rutynowo stosować w codziennej praktyce. Badanie to może być natomiast cennym uzupełnieniem w rozpoznawaniu przetrwałego nowotworu u chorych

z rozpoznaniem nawrotu biochemicznym, bez przerzutów odległych, a więc będących kandydatami do radykalnego leczenia operacyjnego.

LECZENIE NAWROTÓW PO RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII

Zastosowanie radioterapii można rozważyć u chorych, u których stężenie PSA po radykalnej prostatektomii utrzymywało się na poziomie powyżej 0,5 ng/ml lub wzrastało w późniejszym okresie obserwacji oraz u chorych z izolowaną wznową miejscową, niezależnie od stężenia PSA.

Przetrwale po radykalnej prostatektomii podwyższone stężenie PSA sugeruje najczęściej obecność przerzutów odległych. Rzadziej natomiast występuje u chorych z zajęciem pęcherzyków nasiennych lub obecnością nowotworu w linii cięcia chirurgicznego [33–36]. W badaniu Hudsona i wsp. [37] obejmującym 1 270 chorych, poddanych radykalnej prostatektomii z powodu wczesnego raka stercza, radioterapię zastosowano u 40 chorych z pT3 i niskim stężeniem PSA, u 22 chorych z podwyższonym stężeniem PSA po zabiegu operacyjnym oraz u 44 chorych, u których stwierdzono wzrost stężenia PSA w kolejnych badaniach, co najmniej 6 mies. po prostatektomii. Do nawrotu biochemicznego doszło u 25 proc. chorych, u których zastosowano napromienianie bezpośrednio po zabiegu, u 82 proc. chorych napromienianych z powodu stale podwyższonego stężenia PSA po operacji oraz u 64 proc. chorych z nawrotem biochemicznym, stwierdzonym najmniej ciągu co najmniej 6 mies. po leczeniu operacyjnym. Po 87 mies. ogółem 58 proc. chorych – 36 proc. z późnym nawrotem biochemicznym i 18 proc. ze stałym wysokim stężeniem PSA pozostawało w całkowitej remisji klinicznej i biochemicznej. Podobne wyniki przedstawił inni autorzy [12, 31, 35, 38–40]. Kalapurakal i wsp. [12] w grupie 98

chorych napromienianych po pierwotnym leczeniu operacyjnym odnotowali po 4 latach 77 proc. nawrotów, pomimo wysokiego odsetka całkowitych remisji biochemicznych i klinicznych, stwierdzanych po zakończeniu radioterapii. W grupie tej było 49 niepowodzeń biochemicznych, 20 przypadków przerzutów odległych i 1 nawrót miejscowy. Mediana czasu do nawrotu po radioterapii wynosiła ok. 2 lat. Najgorsze wyniki uzyskano u chorych napromienianych z powodu rozpoznania wznowy biochemicznej z równoczesnym klinicznie ewidentnym nawrotem miejscowym – po 4 latach bez nawrotu pozostawało jedynie 14 proc. leczonych.

Reasumując, wyniki leczenia napromienianiem chorych z biochemicznym niepowodzeniem po pierwotnym leczeniu miejscowym są złe. Udział chorych bez nawrotu wynosi po 5 latach od 10 do 45 proc. Rokownicza rola niekorzystnych cech histoklinicznych, takich jak naciekanie pęcherzyków nasiennych, wysoki stopień złośliwości histologicznej czy wznowa miejscowa z zajęciem węzłów chłonnych nie została dostatecznie udokumentowana [35, 41, 42]. Wydaje się, że stężenie PSA poniżej 1,5 ng/ml przed rozpoczęciem radioterapii ma największą wartość rokowniczą. Ponieważ współczesne metody diagnostyki obrazowej nie pozwalają na rozpoznanie wczesnego nawrotu, opracowane zostały modele statystyczne oceny ryzyka wznowy miejscowej bądź rozsiewu [2, 3, 43]. Grupę najwyższego ryzyka uogólnienia choroby stanowią chorzy z wczesnym nawrotem biochemicznym, krótkim czasem podwojenia PSA (poniżej 6 mies.) i stopniem Gleasona powyżej 7. Ze względu na wysoki koszt radioterapii i ryzyko długotrwałych skutków niepożądanych, zwłaszcza po wcześniejszym leczeniu operacyjnym, należy określić grupę chorych, u których napromienianie stwarza największą szansę wydłużenia cza-

su przeżycia. Być może zastosowanie radioterapii jako uzupełnienia leczenia operacyjnego u chorych z obecnością nowotworu w linii cięcia chirurgicznego i/lub pT3 zmniejszy ryzyko nawrotu i konieczność napromieniania z tego powodu. Alternatywą być może będzie skojarzenie leczenia miejscowego z systemowym.

LECZENIE NAWROTÓW PO RADYKALNEJ RADIOTERAPII

Do nawrotu po radykalnym leczeniu napromienianiem dochodzi u ok. 30 proc. chorych. W analizie wieloczynnikowej Lee i wsp. [44] wykazali, że szczególnie zagrożeni nawrotem są chorzy, u których stężenie PSA po leczeniu było wyższe od 0,9 ng/ml. W leczeniu izolowanych nawrotów miejscowych stosuje się radykalną prostatektomię lub w przypadkach ze współistniejącym popromiennym zapaleniem pęcherza moczowego, cystoprostatektomię oraz krioterapię. Badania, oceniające skuteczność i toksyczność powyższych metod, mają charakter retrospektywny i obejmują niewielkie grupy chorych. Dodatkowym utrudnieniem jest brak jednolitej definicji nawrotu, co niejednokrotnie powoduje opóźnienie rozpoczęcia leczenia. Średni czas od nawrotu do rozpoczęcia leczenia w badaniu Tefilli i wsp. [13] wynosił 15,6 mies. w przypadku prostatektomii stosowanej po napromienianiu i 4,9 mies. w przypadku radioterapii po pierwotnej prostatektomii. Opóźnienie rozpoczęcia leczenia wiąże się z miejscowym postępem choroby i zwiększeniem ryzyka wystąpienia odległych przerzutów. Jak wykazali Lee i wsp. [45], udział klinicznych niepowodzeń u nieleczonych chorych z podwyższonym stężeniem PSA wynosi po 5 latach 75 proc. Zaledwie u 5–40 proc. operowanych chorych stwierdza się nowotwór ograniczony do stercza, a odsetek 5-letnich przeżyć bez nawrotu wynosi 30–60 proc. [46–50]. Nieko-

rzystnym czynnikiem rokowniczym jest przejście nacieku poza torebkę gruczołu – tylko 11 proc. chorych z tą cechą przeżywa 3 lata bez nawrotu [47]. Radykalna prostatektomia, wykonana po wcześniejszym napromienianiu związana jest z wysokim ryzykiem nietrzymania moczu [13], natomiast nie zwiększa ryzyka innych powikłań. Garzotto i wsp. [50], próbując poprawić wyniki leczenia zastosowali indukcyjną hormonoterapię. U wszystkich chorych, u których pod wpływem tej metody nie uzyskano obniżenia stężenia PSA, stwierdzono obecność nowotworu w linii cięcia chirurgicznego, a udział 5-letnich przeżyć w tej grupie był znacznie niższy niż u pozostałych chorych (odpowiednio 20 i 92 proc.).

Alternatywą dla leczenia operacyjnego nawrotów po radioterapii jest krioterapia [51–55]. Cecha T, histologiczna złośliwość i stężenie PSA w chwili rozpoznania mają tutaj podobne znaczenie rokownicze, jak u chorych leczonych operacyjnie. W badaniu Izawa i wsp. [51], obejmującym 150 chorych, udział 5-letnich przeżyć całkowitych i przeżyć bez nawrotu wynosiły odpowiednio 73 proc. i 40 proc. Podobnie jak w odniesieniu do chirurgii i radioterapii, najczęstszym przejawem niepowodzenia krioterapii było podwyższone stężenie PSA. W badaniach tych istotny wpływ na czas do nawrotu miał stopień złośliwości histologicznej nawrotowego guza. Krioterapia nie jest optymalną metodą leczenia nawrotów po pierwotnym radykalnym napromienianiu, zwłaszcza w odniesieniu do guzów z wysokim stopniem Gleasona, o miejscowym zaawansowaniu powyżej T2 i ze stężeniem PSA powyżej 10 ng/ml.

MIEJSCE LECZENIA SYSTEMOWEGO

Obecnie stosowanie leczenia hormonalnego w nawrotach biochemicznych po pierwotnym leczeniu miejscowym nie stanowi standardowej metody postępowania. Trwają

badania, które mają ocenić skuteczność hormonoterapii oraz znaleźć najbardziej skuteczny schemat jej stosowania – leczenie ciągłe czy przerywane, wczesne czy opóźnione, długotrwałe czy krótkotrwałe itp. Chemioterapia jako alternatywne dla hormonoterapii leczenie systemowe ma bardzo ograniczoną wartość. Obecnie trwają badania z udziałem nowych metod systemowego leczenia: inhibitorów angiogenezy oraz czynników wzrostowych, immunoterapii i terapii genowej.

PODSUMOWANIE

Optymalny sposób leczenia chorych z biochemicznym nawrotem raka gruczołu krokowego nie został jednoznacznie określony. Wysokie lub wzrastające stężenie PSA bez radiologicznych lub klinicznych cech przerzutów odległych traktuje się jak nawrót miejscowy. W takiej sytuacji u chorych po radykalnej radioterapii stosowana jest prostatektomia lub krioterapia, zaś u chorych po pierwotnym radykalnym leczeniu operacyjnym – napromienianie. Dotychczas nie udało się wykazać, aby którakolwiek z metod leczenia wznów, których jedynym objawem jest wzrastające stężenie PSA, miała wpływ na czas przeżycia. Co więcej, nie ustalono jednoznacznie definicji nawrotu biochemicznego. Rola konwencjonalnych metod leczenia nawrotu miejscowego: chirurgii, radioterapii i hormonoterapii oraz ich skojarzenia nie została wystarczająco wyjaśniona i wymaga prowadzenia dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer*. JAMA 1994, 271: 368-74.
2. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. *Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer*. J Clin Oncol 1999, 17: 1499-507.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict*

- prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer*. J Urol 1998; 160: 2096-101.
4. Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, et al. *Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy*. Cancer 1997; 79: 952-62.
5. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. *Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer*. Urology 1996; 48: 249-60.
6. Kramer NM, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. *Biochemical failure rates in prostate cancer patients predicted to have biologically insignificant tumors treated with three-dimensional conformal radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 277-81.
7. Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA. *Practical application of biochemical failure definitions: what to do and when to do it*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 304-15.
8. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, et al. *Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database*. J Urol 1998; 160: 1398-404.
9. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. *Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy*. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am 1997; 24: 395-406.
10. Partin AW, Oesterling JE. *The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994*. J Urol 1994; 152: 1358-68.
11. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. JAMA 1999; 281: 1591-7.
12. Kalapurakal JA, Huang CF, Neriamparmpil MM, et al. *Biochemical disease-free survival following adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 1047-54.
13. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al. *Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer*. Urology 1998; 52: 224-9.
14. D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, et al. *Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 581-7.
15. Ellis WJ, Vessella RL, Noteboom JL, et al. *Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive chemiluminescent prostate-specific antigen assay*. Urology 1997; 50: 573-9.
16. Stamey TA, Graves HC, Wehner N, et al. *Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen*. J Urol 1993; 149: 787-92.

17. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, et al. *Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy.* Cancer 1999; 86: 1557-66.
18. Connell PP, Ignacio L, McBride RB, et al. *Caution in interpreting biochemical control rates after treatment of prostate cancer: length of follow-up influences results.* Urology 1999; 54: 875-9.
19. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, et al. *Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients.* J Urol 1997; 157: 2183-90.
20. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1035-41.
21. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. *Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy.* J Urol 1999; 161: 1199-203; Discussion 1203-5.
22. Crook JM, Choan E, Perry GA, et al. *Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure.* Urology 1998; 51: 566-72.
23. Hodgson DC, Catton CN, Warde P, et al. *The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and „impending failure” on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 957-63.
24. Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, et al. *Assessing the variability of outcome for patients treated with localized prostate irradiation using different definitions of biochemical control.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 565-71.
25. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, et al. *Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate.* Radiother Oncol 1996; 40: 159-62.
26. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. *Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1212-9.
27. Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, et al. *The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1469-74.
28. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, et al. *Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer.* J Clin Oncol 1995; 13: 459-63.
29. Murphy GP, Elgamal AA, Troychak MJ, et al. *Follow-up ProstaScint scans verify detection of occult soft-tissue recurrence after failure of primary prostate cancer therapy.* Prostate 2000; 42: 315-7.
30. Crook JM, Perry GA, Robertson S, et al. *Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients.* Urology 1995; 45: 624-31; Discussion 631-2.
31. Forman JD, Duclos M, Shamsa F, et al. *Predicting the need for adjuvant systemic therapy in patients receiving post-prostatectomy irradiation.* Urology 1996; 47: 382-6.
32. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, et al. *Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 31-9.
33. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, et al. *Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 731-6.
34. McCarthy JF, Catalona WJ, Hudson MA. *Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: early versus delayed treatment.* J Urol 1994; 151: 1575-8.
35. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, et al. *The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy.* J Urol 1996; 156: 1725-9.
36. Forman JD, Velasco J. *Therapeutic radiation in patients with a rising post-prostatectomy PSA level.* Oncology (Huntingt) 1998; 12: 33-9; Discussion 39, 43-4, 47.
37. Hudson MA, Catalona WJ. *Effect of adjuvant radiation therapy on prostate specific antigen following radical prostatectomy.* J Urol 1990; 143: 1174-7.
38. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. *Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose.* Urology 1998; 52: 1034-40.
39. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, et al. *Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer.* Urology 1999; 54: 111-7.
40. Choo R, Hruby G, Hong J, et al. *(IN) - efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 269-76.
41. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. *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.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol 1999; 17: 1155.
42. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, et al. *Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy.* J Urol 1998; 159: 173-7; discussion 177-8.
43. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, et al. *Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy.* Urology 1995; 45: 831-8.
44. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. *Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival.* J Urol 1996; 156: 450-3.
45. Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. *Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations.* J Clin Oncol 1997; 15: 230-8.
46. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al. *Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer.* Urology 1998; 51: 789-95.
47. Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al. *Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels.* J Urol 1995; 153: 104-10.
48. Pontes JE, Montie J, Klein E, et al. *Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer.* Cancer 1993; 71: 976-80.
49. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. *Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer.* J Urol 1995; 154: 1103-9.
50. Garzotto M, Wajzman Z. *Androgen deprivation with salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer: results at 5-year followup.* J Urol 1998; 159: 950-4; Discussion 954-5.
51. Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, et al. *Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome.* J Clin Oncol 2002; 20: 2664-71.
52. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. *The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate.* J Urol 1997; 157: 921-5.
53. Coogan CL, McKiel CF. *Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary results after 95 procedures.* J Urol 1995; 154: 1813-7.
54. Miller RJ, Jr., Cohen JK, Shuman B, et al. *Percutaneous, transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma.* Cancer 1996; 77: 1510-4.
55. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, et al. *Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications.* J Urol 2001; 165: 1937-41; Discussion 1941-2.

ADRES DO KORESPONDENCJIdr med. **Renata Zaucha**

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Akademia Medyczna

ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

tel./faks 0 (prefiks) 58 349 22 70

email: rzaucha@amg.gda.pl