

původní práce

ČASNÁ SALVAGE RADIOTERAPIE PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII IN- DIKOVANÁ U PACIENTŮ S ROSTOUCÍ HLADINOU PSA V HODNOTÁCH NIŽ- ŠÍCH, NEŽ JE KONVENČNÍ HRANICE BIOCHEMICKÉ RECIDIVY 0,2 NG/ML

EARLY SALVAGE RADIOTHERAPY FOLLOWING RADICAL
PROSTATECTOMY INDICATED IN PATIENTS WITH RISING PSA
LEVELS BELOW THE CONVENTIONAL THRESHOLD
OF BIOCHEMICAL RECURRENCE 0.2 NG/ML

Ladislav Jarolím¹, Štěpán Veselý¹,
Marek Babjuk¹, Marek Schmidt¹,
Pavel Dušek¹, Běla Malinová², Jana Prausová²

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol,
Praha

²Oddělení onkologie a radioterapie FN
Motol, Praha

Došlo: 23. 1. 2012.

Přijato: 3. 4. 2012.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: ladislav.jarolim@lfmotol.cuni.cz

Souhrn

Jarolím L, Veselý Š, Babjuk M, Schmidt M,
Dušek P, Malinová B, Prausová J. Časná sal-
vage radioterapie po radikální prostatektomii

indikovaná u pacientů s rostoucí hladinou
PSA v hodnotách nižších, než je konvenční
hranice biochemické recidivy 0,2 ng/ml

Cíl:

Hodnota PSA po radikální prostatektomii (RP) měřená ultrasenzitivním testem může pomoci časně detekovat biochemickou recidivu (BR) v době, kdy je onemocnění patrně nejvíce citlivé na salvage radioterapii (SRT). Hodnotili jsme efektivitu SRT u nemocných s pooperační elevací PSA v hodnotách do 0,2 ng/ml a 0,2–0,3 ng/ml.

Metody:

Analýza prospektivní studie zahrnovala 52 pacientů, kteří podstoupili SRT pro rostoucí hodnotu PSA po RP pro lokalizovaný karcinom prostaty. Rostoucí hladina PSA byla definována jako tři konsekutivní elevace PSA ve tříměsíčních intervalech měřené ultrasenzitivním testem (Immulite 2000 3rd Generation PSA, Siemens Medical, detekční limit 0,003 ng/ml).

Mezi zařazovací kritéria patřila absence hormonální léčby, nadir PSA po RP nižší než 0,1 ng/ml minimální doba sledování po SRT 9 měsíců. Nemocní byli indikováni k SRT při hodnotách PSA nižších než 0,2 ng/ml, u 11 byla zahájena léčba při hodnotách PSA 0,2–0,3 ng/ml. Radioterapie byla aplikována na lůžko po prostatě (60 Gy) s boostem do celkové dávky 72–76 Gy. Selhání SRT bylo definováno jako recidiva elevace PSA po SRT v minimálně třech následných měřeních ve tříměsíčních intervalech.

Výsledky:

Medián sledování po SRT byl 27 měsíců (9–48 měsíců). Průměr doby sledování po SRT byl rovněž 27 měsíců. Salvage radioterapie byla u dvou pacientů z 52 (3,8 %) prakticky bez efektu.

Dlouhodobý úspěšný efekt SRT trvající v průměru 27 měsíců (9–48 měsíců) byl u 43 z 50 nemocných (86 %).

U sedmi nemocných se po přechodném poklesu trvajícím 15–27 měsíců (medián 15, průměr 18 měsíců) začaly hodnoty PSA opět růst. U tří z nich překročily hodnotu 0,2 mg/ml. Všichni tři nemocní měli před zahájením SRT hodnotu PSA vyšší než 0,2 ng/ml. Četnost selhání SRT byla u skupiny se zahájením SRT při hodnotách PSA 0,2–0,3 ng/ml vyšší (pět z 11 nemocných, 45,5 %) než u skupiny nemocných, kteří zahájili SRT při hodnotách PSA nižších než 0,2 ng/ml (dva z 39 nemocných, 5,1 %, $p < 0,01$, Chi-square test).

Medián a průměr PSA v době zahájení SRT se lišil se signifikantně mezi skupinou se selháním SRT (0,207 a 0,201 ng/ml) a skupinou dlouhodobě úspěšné SRT (0,133 a 0,134 ng/ml; $p = 0,016$, Mann-Whitney test).

Závěr:

Výsledky studie ukazují, že časná SRT po RP při elevaci PSA v hodnotách nižších, než je konvenční hranice BR, může vést k objektivní odpovědi ve formě dlouhodobé absence elevace PSA. Příznivější výsledky jsou spojeny s hodnotami PSA v době zahájení SRT pod 0,2 ng/ml.

Klíčová slova:

biochemická recidiva, karcinom prostaty, radikální prostatektomie, salvage radioterapie.

Summary

Jarolím L, Veselý Š, Babjuk M, Schmidt M, Dušek P, Malinová B, Prausová J. Early sal-

vage radiotherapy following radical prostatectomy indicated in patients with rising PSA levels below the conventional threshold of biochemical recurrence 0.2 ng/ml

Aim:

Prostate specific antigen (PSA) after radical prostatectomy (RP) assessed by ultrasensitive assay may help to detect biochemical recurrence (BR) at an early stage and thus probably more sensitive to salvage radiotherapy (SRT). We aimed to evaluate the efficacy of SRT in patients after RP with postoperative PSA increase below the levels 0.2 ng/ml and 0.2–0.3 ng/ml.

Methods:

The prospective analysis comprised 52 patients who underwent SRT for rising PSA after RP for localized prostate cancer. Rising PSA was defined as three consecutive rises of PSA measured by an ultrasensitive PSA assay (Immuli-te 2000 3rd Generation PSA, Siemens Medical, detection limit 0.003 ng/ml). Inclusion criteria were no history of hormonal therapy, postoperative PSA nadir lower than 0.1 ng/ml, indication for SRT with the PSA value lower than 0.2 ng/ml and a minimum follow-up after SRT 9 months. SRT was indicated in PSA levels below 0.2 ng/ml, in 11 patients SRT was started in PSA levels 0.2–0.3 ng/ml. SRT was delivered to the prostatic bed (60 Gy) followed by boost at a total dose of 72–76 Gy. SRT failure was defined as three consecutive rises of PSA after SRT measured in 3 months' intervals.

Results:

Median follow-up after SRT was 27 months (range 9–48 months). Mean follow-up after SRT was also 27 months. SRT was in two of 52 patients (3.8%) practically without any effect. Long-term successful SRT lasting 27 months in average (9–48 months) was seen in 43 of 50 patients (86%). Repeated PSA rise was seen in seven patients after temporary PSA decline lasting 15–27 months (median 15, mean 18 months). In three of them the rise exceeded the threshold of 0.2 mg/ml. All these three patients had PSA level before the beginning of SRT above 0.2 ng/ml. The rate of SRT failure was higher in the group of SRT beginning in PSA levels 0.2–0.3 ng/ml (five of 11 patients, 45.5%) then in the group, where the SRT was started at PSA levels under 0.2 ng/ml (two of 39 patients, 5.1%, $p < 0,01$, Chi-square test). Median and mean PSA level in the time of SRT beginning

differed significantly between the group of SRT-failures (0.207 and 0.201 ng/ml) and the group of long-term successful SRT (0.133 and 0.134 ng/ml; $p = 0.016$, Mann-Whitney test).

Conclusions:

Results of this study indicate that early SRT in time when the patients' PSA elevation after RP did not reach the conventional threshold of bi-

ochemical recurrence yet, may lead to objective response in terms of long-lasting absence of PSA elevation. More favorable outcomes were associated with PSA values under the value of 0.2 ng/ml at the time of SRT.

Key words:

prostate cancer, PSA recurrence, radical prostatectomy, salvage radiotherapy.

ÚVOD

Cílem radikální prostatektomie je úplné odstranění karcinomu prostaty. Nádor však může ještě před odstraněním prostaty mikroskopicky prorůstat jejím pouzdrem, nebo vytvořit metastázy. Předpokládaná nebo potvrzená přítomnost reziduálního onemocnění po radikální prostatektomii s kurativním záměrem je důvodem k indikaci další léčebné modality. Léčba pak může být zaměřená na tzv. lokální recidivu, na generalizaci, nebo na kombinaci obou možností. V případě lokální recidivy se používá radioterapie zaměřená na oblast předoperační lokalizace prostaty a na oblast spádové lymfatické drenáže.

Radioterapii lze aplikovat adjuvantně, tzn. jako sukcesivní součást radikální prostatektomie indikovanou pro riziko přítomnosti reziduálního onemocnění, nebo jako salvage – záchrannou terapii indikovanou při průkazu reziduálního onemocnění.

Adjuvantní radioterapie znamená využití všech možností lokální kurativní léčby, přičemž není podmíněna průkazem reziduálního lokálního onemocnění. Případná paralelní generalizace se adjuvantní radioterapií neovlivní.

Salvage radioterapie je zaměřena na léčbu prokazatelné reziduální choroby s rizikem, že v intervalu mezi radikální prostatektomií a zahájením radioterapie dojde i ke generalizaci onemocnění. Salvage radioterapie pak ovlivní jen lokální progresi a prognózu onemocnění určí vzdálené metastázy, které se projeví selháním salvage radioterapie.

Časná aplikace salvage radioterapie se opírá o předpoklad, že minimální onemocnění má větší šanci na vyléčení než onemocnění rozsáhlejší.

Tato studie si klade za cíl zjistit, zda lze z charakteru růstu PSA při biochemické recidi-

vě už při hodnotách PSA nižších než 0,2 ng/ml indikovat úspěšně salvage radioterapii. Ke sledování nemocných po radikální prostatektomii používáme k vyšetření PSA ultrasenzitivní test, se kterým máme dlouhodobé zkušenosti a jehož výsledky jsou velmi konzistentní.

METODY

Prospektivní studie zahrnovala 52 pacientů, kteří podstoupili SRT pro BR po retropubické radikální prostatektomii pro lokalizovaný karcinom prostaty. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Biochemická recidiva byla definována jako tři konsekutivní elevace PSA v tříměsíčních intervalech měřené ultrasenzitivním testem (Immolute 2000 3rd Generation PSA, Siemens Medical, detekční limit 0,003 ng/ml). Mezi zařazovací kritéria patřila absence hormonální léčby, nadir PSA po RP nižší než 0,1 ng/ml, indikace SRT s hodnotou PSA nižší než 0,2 ng/ml a minimální doba sledování po SRT 9 měsíců. Radioterapie byla aplikována na lůžko po prostatě (60 Gy) s boostem do celkové dávky 72–76 Gy. Selhání SRT bylo definováno jako recidiva elevace PSA po SRT v minimálně třech následných měřeních v tříměsíčních intervalech.

Chronická močová a střevní toxicita byla hodnocena stupnicí podle Fox Chase modifikace Radiation Therapy Oncology Group a Late Effects Normal Tissue Task Force (1).

Statistické zhodnocení výsledků bylo provedeno pomocí neparametrického Mann-Whitney testu a Chi-square testu.

Tab. 1. Charakteristika souboru
Table 1. Parameters of the group

pT	
2a	15
2b	9
2c	6
3a	17
3b	5
R1	13
Gleasonovo skóre	
3	1
4	4
5	19
6	5
7	20
8	2
9	1

VÝSLEDKY

Medián sledování po SRT byl 27 měsíců (9–48 měsíců). Průměr doby sledování po SRT byl rovněž 27 měsíců. Chronická močová a střevní toxicita byla zaznamenána ve 14 případech. Jednalo se o pět případů močové toxicity 1. stupně a jeden případ 3. stupně, osm případů střevní toxicity 1. stupně a jeden případ 2. stupně.

Medián hodnoty PSA v době indikace SRT byl u všech pacientů 0,130 ng/ml a průměr

0,120 ng/ml (0,030–0,198 ng/ml). Vývoj hladin PSA ukazuje graf 1.

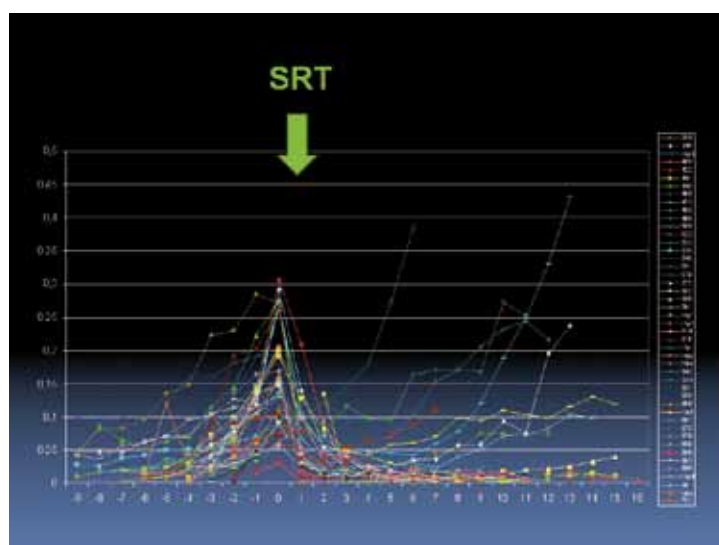
U jedenácti (21,2 %) pacientů indikovaných k SRT přesáhla v rámci čekací doby před zahájením SRT hladina PSA hodnotu 0,2 ng/ml, pohybovala se mezi 0,201–0,307 ng/ml, medián 0,266 a průměr 0,252 ng/ml. Tuto skupinu jsme označili jako skupinu A. Hodnoty PSA při indikaci k SRT se sice u nich pohybovaly od 0,117–0,194 ng/ml, medián 145 ng/ml, průměr 0,147 ng/ml, ale SRT byla zahájena při podstatně vyšších hodnotách.

Pacienty, u kterých byla SRT zahájena při hodnotách PSA nižších než 0,2 ng/ml, jsme zařadili do skupiny B. Hodnoty PSA při zahájení SRT u této skupiny nemocných byly 0,030–0,198 ng/ml, medián 0,108 ng/ml, průměr 0,113 ng/ml.

Salvage radioterapie byla u dvou pacientů z 52 (3,8 %) prakticky bez efektu. Jejich hodnoty PSA narostly z nadiru 0,003 a 0,017 ng/ml během téměř 2 let po radikální prostatektomii na 0,087 a 0,119 ng/ml před SRT, po SRT rostly dále stejným tempem (graf 2).

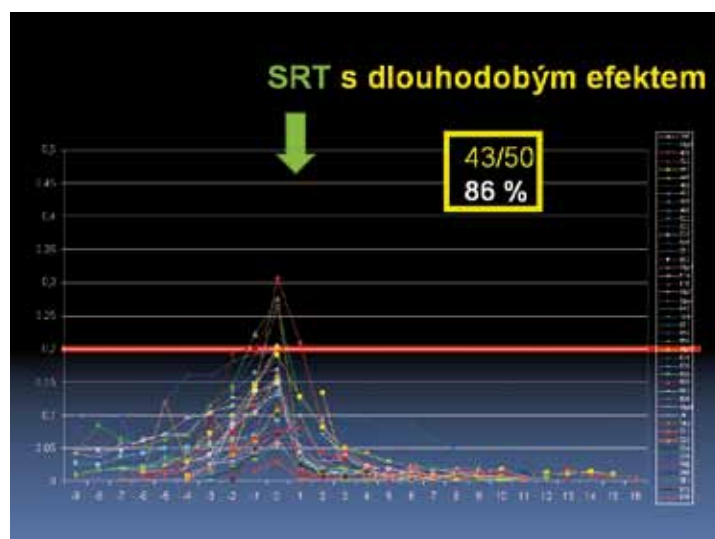
Dlouhodobý úspěšný efekt SRT trvající v průměru 27 měsíců (9–48 měsíců) byl u 43 z 50 (86 %) nemocných (graf 3).

U sedmi nemocných po přechodném poklesu trvajícím 15–27 měsíců (medián 15, průměr 18 měsíců) začaly hodnoty PSA opět růst. U tří z nich překročily hodnotu 0,2 mg/ml. Všichni tři nemocní měli před zahájením SRT hodnotu PSA vyšší než 0,2 ng/ml. Při definici selhání salvage radioterapie jako překročení



Graf 1. Vývoj PSA ve tříměsíčních intervalech před a po SRT

Graph 1. Course of PSA in three months' intervals before and after SRT

**Graf 2.** SRT bez efektu**Graph 2.** SRT without any effect**Graf 3.** Dlouhodobý úspěšný efekt SRT**Graph 3.** Long-term successful effect of SRT

hranice PSA 0,2 ng/ml bylo riziko selhání SRT u pacientů s hodnotou PSA před započítáním léčby 0,2–0,3 ng/ml 27,3 % a u nemocných s hodnotou PSA před salvage radioterapií pod 0,2 ng/ml nulové.

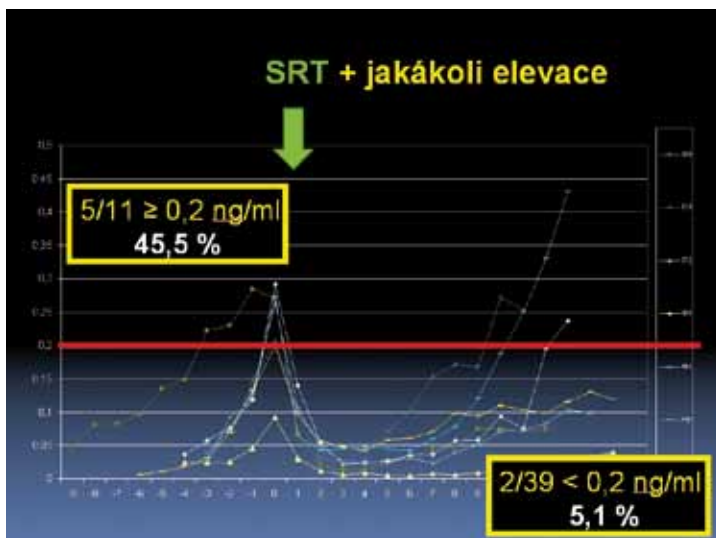
Četnost selhání SRT (graf 4) byla u skupiny se zahájením SRT při hodnotách PSA 0,2 až 0,3 ng/ml vyšší (pět z jedenácti nemocných, 45,5 %) než u skupiny nemocných, kteří zahájili SRT při hodnotách PSA nižších než 0,2 ng/ml (dva z 39 nemocných, 5,1 %, $p < 0,01$, Chi-square test).

Medián a průměr PSA v době zahájení SRT se lišil signifikantně mezi skupinou se selháním

ním SRT (0,207 a 0,201 ng/ml) a skupinou dlouhodobě úspěšné SRT (0,133 a 0,134 ng/ml; $p = 0,016$, Mann-Whitney test).

DISKUSE

Je známo, že 20–50 % pacientů po radikální prostatektomii s kurativním záměrem bude mít progresi PSA a 14–41 % bude mít nepříznivou patologii, jako extrakapsulární propagaci či pozitivní chirurgické okraje (2). Další léčebnou modalitou pak může být adjuvantní



Graf 4. Selhání SRT

Graph 4. SRT failure

nebo salvage radioterapie. Výběr radioterapie pro konkrétního pacienta nebývá jednoduchý. Výsledky dosavadních studií srovnávajících adjuvantní a salvage radioterapie mohly být ovlivněny selekcí pacientů. Je logické, že adjuvantní radioterapie při minimálním reziduálním subklinickém onemocnění má příznivý efekt, podobně jako při časně salvage terapii bez morfologického průkazu metastáz, kdy jediným markerem přítomnosti reziduálního onemocnění je elevace minimální hladiny PSA. Na druhé straně aplikace salvage radioterapie při biopsky prokázané lokální recidivě s vysokou hodnotou PSA je spojena s vysokým rizikem neúspěchu pro možnou přítomnost současné generalizace. V takovém případě je výsledek salvage radioterapie ve srovnání s adjuvantní radioterapií horší. Navíc může být indikován k adjuvantní radioterapii pacient s histologicky nepříznivými známkami karcinomu, jako je infiltrace váčku, který však reziduální onemocnění mít nemusí. Takový pacient by v budoucnu neprogredoval i v případě bez jakékoliv terapie a vylepší celkové výsledky skupiny pacientů po adjuvantní radioterapii.

Ganswindt et al. se zaměřili na analýzu třech randomizovaných studií (EORTC 22911, SWOG 8794 a ARO 96-02/AUO AP 09/95) srovnávajících výsledky adjuvantní radioterapie po radikální prostatektomii proti samotné radikální prostatektomii. Genitourinární a gastrointestinální toxicita byla středně závažná s pozdními následky stupně ≥ 3 mezi 3–5 %. Autoři studie shrnuli, že pacientům s vysokým

rizikem lokální recidivy, zvláště s nálezem pozitivních okrajů, by měla být nabídnuta adjuvantní radioterapie. Význam rozsahu pozitivních okrajů však v analýze není zvažován (3).

V sestavě 936 nemocných Simona et al., kteří podstoupili radikální prostatektomii, byly nalezeny pozitivní chirurgické okraje v 37 %, lokální recidiva u nich vznikla v 19 %. Pokud by se aplikovala adjuvantní radioterapie u všech pacientů s pozitivními chirurgickými okraji, bylo by 81 % z nich léčeno zbytečně (4). Podobné závěry učinili Lodde et al., kdy v sestavě 486 nemocných po radikální prostatektomii pro tumor pT2–3 N0 M0 s pozitivními okraji definovali biochemickou recidivu jako hodnotu PSA $> 0,3$ ng/ml. U 75 % nemocných nebyla radioterapie během 10 let potřeba (5).

Cozzarini v editorském komentáři k publikaci Genswindt et al. připomíná, že salvage radioterapie (při hodnotě PSA $< 0,5$ – $0,6$ ng/ml) může v blízké budoucnosti nahradit masovou radioterapii, zvláště u extrakapsulární propagace nebo u „fokálních“ pozitivních chirurgických okrajů. Tento přístup by mohl uchránit minimálně 40–50 % pacientů, kteří jsou v současné době kandidáty adjuvantní radioterapie, zbytečné léčby (6). Nohra et al. uvádějí 7 % signifikantních pozdních komplikací po adjuvantní radioterapii (7). Další kritické poznámky vyslovil i Da Pozo. Dosavadní zkušenosti se salvage radioterapií, které neukazovaly stejně dobré výsledky jako adjuvantní radioterapie, se opíraly o soubory nemocných s pokročilou elevací PSA nebo dokonce s klinickou evidencí lokální recidivy (8).

Podle Boccon-Giboda je salvage radioterapie podaná při velmi nízkých hodnotách PSA (0,5–1 ng/ml) patrně stejně efektivní jako adjuvantní radioterapie (9). Nudell et al. popsali, že pacienti léčení salvage radioterapií s hodnotou PSA < 1,0 ng/ml měli stejné přežívání bez progresu jako nemocní léčení adjuvantní radioterapií (10). Radioterapie po selhání PSA ve srovnání s adjuvantní radioterapií nebyla ve studii D'Amica et al. sdružena s vyšším rizikem celkové mortality u mužů s Gleasonovým skóre ≤ 7 a pT3 R0, nebo pT2 R1 (11).

Některé srovnávací studie prokázaly lepší efekt adjuvantní radioterapie. Trabulsi et al. hodnotili 2299 pacientů po radikální prostatektomii, 449 s pT3–4 N0. Celkem 211 pacientů podstoupilo adjuvantní radioterapii, 238 salvage radioterapii. Hodnoceno bylo 192 pacientů (96 adjuvantní radioterapii: 96 salvage radioterapii). Medián sledování po radikální prostatektomii byl 94 měsíců, po ukončení radioterapie 73 měsíců. Pětileté přežívání bez biochemické recidivy po radioterapii bylo ve skupině pacientů s adjuvantní radioterapií 73 % a ve skupině pacientů s salvage radioterapií 50 %. Časná adjuvantní radioterapie pro pT3–4 N0 významně redukovala riziko dlouhodobé biochemické progresu po radikální prostatektomii ve srovnání se salvage radioterapií (12). Pacholke et al. srovnávali adjuvantní a salvage radioterapii u 163 nemocných po radikální prostatektomii. Adjuvantní radioterapie byla podána u 107 vysoce rizikových nemocných a salvage radioterapie byla podána 56 nemocným s biochemickou recidivou či lokální recidivou. Pětileté a desetileté přežití bez biochemické recidivy bylo dosaženo u 80 % a 66 % pacientů léčených adjuvantně a u 39 % a 22 % po salvage radioterapii (13).

Některé studie srovnávající efekt salvage radioterapie s ohledem na určitou mezní hodnotu ukázaly, že nižší hodnoty PSA před zahájením radioterapie korelovaly s lepším poměrem léčebného efektu. Buskirk et al. prokázali snižující se úspěšnost salvage radioterapie v závislosti na hodnotě PSA před iradiací. Při hodnotě PSA před salvage radioterapií < 0,5 ng/ml bylo dosaženo pětileté přežívání bez biochemické recidivy u 63 % nemocných (53–76), při hodnotě 0,5 až 1 ng/ml u 51 % (43–61) a při hodnotě PSA > 1 jenom u 28 % (21–39) nemocných (14). Ve studii Loeba et al. celkem 58 % nemocných s hodnotou PSA před salvage radioterapií < 1 ng/ml mělo 5 let po salvage radioterapii nedetekovatelnou hodnotu PSA, zatímco s hodnotou PSA

před salvage radioterapií > 1 ng/ml jen 29 %. Metastatické onemocnění se rozvinulo rovněž významně méně často u mužů indikovaných k salvage radioterapii při hodnotě PSA < 1 ng/ml (0 % vs. 11 %), mortalita však byla obdobná (0 % vs. 4 %) (15).

Výsledky salvage radioterapie jsou lepší, pokud je podána dříve, ideálně při PSA < 1 ng/ml (16). Cetti a Carter aplikovali časnou salvage radioterapii při mediánu hodnoty PSA 0,46 ng/ml (17). Ve studii Teraie et al. se 37 pacienty byl medián PSA před salvage radioterapií 0,146 (rozsah 0,06–3,216) ng/ml a radioterapie byla zahájena při hladině PSA < 0,5 ng/ml u 34 z 37 pacientů (92 %). PSA před radioterapií (> 0,15 vs. $\leq 0,15$ ng/ml) byly významnými prediktory progresu (18).

Důležitá je dynamika elevace PSA. Ve studii Patela et al. podstoupilo 48 pacientů salvage radioterapii s hodnotou PSA < 1,0 ng/ml. Přežívání bez recidivy byla u nemocných s PSAV < 0,035 ng/ml/měsíc 28 měsíců, zatímco u nemocných s PSAV > 0,035 ng/ml/měsíc jen 16 měsíců (19). Ward et al. zjistili ze souboru 211 pacientů, že pětileté přežívání bez biochemické recidivy je u nemocných s PSADT < 12 měsíců a ≥ 12 měsíců v 48 a 66 % (20). Ve studii Songa et al. bylo selhání po salvage terapii definováno jako hodnota PSA > 0,2 ng/ml. Pacienti s krátkým zdvojovacím časem PSA (< 3 měsíce) mají vysoké riziko selhání salvage radioterapie a měla by se u nich zvážit iniciační androgenní deprivace (21).

Nepříznivým prediktorem výsledku salvage radioterapie je dediferenciace nádoru. Pazona et al. zhodnotili sestavu 307 mužů s rostoucí hodnotou PSA po radikální prostatektomii. Jako nedetekovatelnou hodnotu PSA po salvage radioterapii stanovili hladinu > 0,3 ng/ml. Nedetekovatelnou hodnotu PSA dosáhli u 73 % mužů po salvage radioterapii. Gleasonovo skóre 8–10 bylo častější u nemocných, kteří nedosáhli nedetekovatelnou hodnotu PSA (28 % vs. 13 %). Medián PSA před salvage radioterapií byl u nemocných, kteří nedosáhli nedetekovatelnou hodnotu PSA vyšší – 1,2 ng/ml vs. 0,7 ng/ml (22). Song et al. vyhodnotili jako statisticky významné pro příznivou odpověď na salvage radioterapii hodnotu PSA < 1,0 ng/ml a Gleasonova skóre < 8 (23). Schild et al. referovali o příznivější odpovědi na salvage radioterapii u nemocných s nižším gradem tumoru a hladinou PSA $\leq 1,1$ ng/ml před radioterapií (24). Witjes et al. hodnotili výsledky salvage radioterapie u 146 mužů s detekabilní nebo

rostoucí hodnotou PSA. Biochemická progresa byla definována jako elevace PSA $> 0,2$ ng/ml. Při hodnocení hladiny PSA před radiací (1 vs. > 1 ng/ml) a hodnoty Gleasonova skóre (7 vs. > 7) zjistili, že tříleté přežívání bez biochemické recidivy bylo u 84 vs. 62 % nemocných (25).

Přítomnost invaze do semenných váčků, Gleasonovo skóre > 6 a detekovatelná hodnota PSA bezprostředně po operaci predikovaly dle studie Chawly et al. zhoršení pětileté biochemické kontroly po salvage radioterapii. Hodnoty PSA $\leq 1,2$ ng/ml byly sdruženy s pětiletým přežitím bez biochemické recidivy ve 43 %, zatímco hodnoty PSA $> 1,2$ ng/ml v 26 % ($p = 0,07$) (26). Sandhu et al. hodnotili výsledky salvage radioterapie po radikální prostatektomii. Zjistili, že hladina PSA před radioterapií $> 1,0$ ng/ml a invaze do semenných váčků signifikantně zvyšovala riziko recidivy ($p = 0,01$) (27). Liauw et al. identifikovali dva faktory, které signifikantně predikovaly úspěšnou salvage léčbu: absence invaze do váčků a absence lymfovaskulární invaze. Hladina

PSA před léčbou $< 0,425$ ng/ml měla tendenci ke statistické významnosti ($p = 0,059$) (28).

Srovnání adjuvantní a salvage radioterapie je zatíženo selekcí pacientů. Nabízí se vysvětlení, že větší úspěšnost adjuvantní radioterapie může být výsledkem zařazení rizikových nemocných, kteří by neprogredovali ani v případě, že by nepodstoupili žádnou terapii. V souborech nemocných, kteří podstoupili salvage radioterapii, byli jen nemocní s progresí onemocnění, kteří měli biochemickou nebo klinickou progresi.

ZÁVĚR

Výsledky studie ukazují, že časná SRT po RP při elevaci PSA v hodnotách nižších, než je konvenční hranice BR, může vést k objektivní odpovědi ve formě dlouhodobé absence elevace PSA. Příznivější výsledky jsou spojeny s hodnotami PSA v době zahájení SRT pod 0,2 ng/ml.

LITERATURA

1. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Vošmik M, Kohlová T, Ikolářová I, Brodák M, Navrátil P, Prošvic P, Hoffmann P, Hafuda A. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(3): 156–163.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591–1597.
3. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – a new standard? *Eur Urol* 2008; 54(3): 528–542.
4. Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006; 175(1): 140–144.
5. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. pT2-3N0M0 prostate cancer with positive and negative margins: clinical outcome and time to salvage radiotherapy. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(2): 207–621.
6. Cozzarini C. Editorial comment on: Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – a new standard? *Eur Urol* 2008; 54(3): 540–541.
7. Nohra J, Huyghe E, Soulie M, Khedis M, Rischmann P, Malavaud B, Pierre P. Late severe complications (G3-4 RTOG) of 3D conformal adjuvant radiotherapy for prostate KC after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 169.
8. Da Pozzo L. Editorial comment on: Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – a new standard? *Eur Urol* 2008; 54(3): 541–542.
9. Boccon-Gibod L. pT3 prostate cancer: The case for salvage (as opposed to adjuvant) radiation therapy. *Eur Urol Suppl* 2007; 6(8): 521–524.
10. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999; 54(6): 1049–1057.

11. **D'Amico AV, Chen MH, Su L, Lee WR, Mouraviev V, Robertson CN, Walther PJ, Polascik TJ, Albala DM, Moul JW.** Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer and the risk of death *BJU Int* 2010; 106(11): 1618–1622.
12. **Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, Catton CN, Michalski JM, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Lin DW, Anscher MS, Slawin KM, Roehrborn CG, Forman JD, Liauw SL, Kestin LL, DeWeese TL, Scardino PT, Stephenson AJ, Pollack A.** A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008; 72(6): 1298–1302.
13. **Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, Morris CG, Zlotecki RA.** Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology* 2004; 64(5): 982–986.
14. **Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, Collie AC, Ferrigni RG, Myers RP, Prussak KA, Heckman MG, Crook JE, Parker AS, Igel TC.** Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006; 176(3): 985–990.
15. **Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ.** Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(1): 88–94.
16. **Chalasani V, Iansavichene AE, Lock M and Izawa JI.** Salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16(1): 31–36.
17. **Cetti R, Carter P.** Salvage radiotherapy after open radical retropubic prostatectomy: Our 14 year experience. *Urology* 2008; 72(Suppl 5A): S63.
18. **Terai A, Matsui Y, Yoshimura K, Arai Y and Dodo Y.** Salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 96(7): 1009–1013.
19. **Patel R, Lepor H, Thiel RP, and Taneja SS.** Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. *Urology* 2005; 65(5): 942–946.
20. **Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM and Blute ML.** Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J Urol* 2004; 172(6 Pt 1): 2244–2248.
21. **Song C, Kim YS, Hong JH, Kim CS and Ahn H.** Treatment failure and clinical progression after salvage therapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: radiotherapy vs androgen deprivation. *2009 BJU Int* 2010; 106(2): 188–193.
22. **Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA and Catalona WJ.** Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1): 1282–1286.
23. **Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, Harrison R, Bhavsra N, Onaodowan O and Deweese TL.** Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology* 2002; 60(2): 281–287.
24. **Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG.** The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156(5): 1725–1729.
25. **Witjes JA, Gerrits W, Van Lin E.** Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for PSA relaps. *Eur Urol Suppl* 2007; 6(2): 227.
26. **Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL and Shiple WU.** Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002; 59(5): 726–731.
27. **Sandhu SS, Thompson A, Glaiser M, Mitchel H, Brock C, Norman AJ, Parker C, Dearnaley O, Christmas T.** The outcome of patients treated with salvage radiotherapy post radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2005; 4(3): 81.
28. **Liauw SL, Webster WS, Pistenmaa DA, Roehrborn CG.** Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience. *Urology* 2003; 61(6): 1204–1210.