

Lek. Wojciech Burchardt

Zmiany stężeń PSA w surowicy krwi u chorych leczonych na raka
gruczołu krokowego różnymi metodami brachyterapii

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

Promotor:
Dr hab. Janusz Skowronek
Kierownik Zakładu Brachyterapii
Wielkopolskiego Centrum Onkologii

Poznań 2014

Dziękuję rodzinie za cierpliwość.

Spis treści

Spis treści.....	3
Skróty.....	5
Wprowadzenie	7
Rak gruczołu krokowego	7
Epidemiologia raka gruczołu krokowego	7
Wykrywanie , ocena zaawansowania i badania przesiewowe.....	8
PSA - Specyficzny antygen gruczołu krokowego (Prostate Specific Antygen).....	8
Badania przesiewowe.....	9
Anatomia i patologia gruczołu krokowego.....	10
Leczenie raka gruczołu krokowego	13
Brachyterapia	14
Obserwacja po leczeniu.....	20
Cele pracy	23
Materiał i metodyka pracy	24
Grupa chorych	24
Grupa LDR.....	25
Grupa HDR.....	26
Procedura brachyterapii HDR i LDR gruczołu krokowego.....	27
Przygotowanie do zabiegu brachyterapii HDR i LDR	27
Brachyterapia LDR gruczołu krokowego.....	28
Brachyterapia HDR gruczołu krokowego.....	31
Obserwacja po leczeniu – czynniki kliniczne.....	33
Dawki i parametry fizyczne	35
Analiza statystyczna	37
Porównanie grupy LDR i HDR	37
Porównanie podgrup grupy LDR i HDR.....	39
Wyniki.....	41
Przebieg obserwacji chorych.....	41
Obserwacja chorych w grupie LDR	41
Obserwacja chorych w grupie HDR	42
Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grupy LDR i HDR.....	42
Porównanie chorych między odpowiednimi podgrupami w grupach LDR i HDR	48

Porównanie chorych z prawidłowym okresem obserwacji w grupie LDR i HDR.....	48
Porównanie chorych z PSA Bounce w grupie LDR i HDR	50
Porównanie chorych ze wznową biochemiczną w grupie LDR i HDR.....	54
Porównanie chorych ze wznową kliniczną w grupie LDR i HDR	58
Porównanie podgrup grupy LDR i HDR.....	60
Porównanie podgrup grupy LDR	60
Porównanie podgrup grupy HDR.....	65
Podsumowanie	72
Dyskusja.....	74
Wiek.....	75
Zaawansowanie kliniczne	77
Hormonoterapia	79
Nadir PSA.....	80
PSA Bounce a wznowa biochemiczna	81
Czynniki fizyczne.....	85
Wnioski.....	87
Streszczenie	88
Spis tabel i rycin.....	94
Załącznik – Zgoda Komisji Bioetycznej	96
Piśmiennictwo	97

Skróty

- ABS – ang. American Brachytherapy Society - Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii
- AJCC – ang. American Joint Committee on Cancer - Amerykański Połączony Komitet Raka
- ASTRO – ang. American Society for Radiotherapy and Oncology – Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
- b.d. – brak danych
- BED – ang. Biological Equivalent Dose – biologiczny ekwiwalent dawki
- BF – ang. Biochemical Failure – wznowa biochemiczna
- BPH – ang. Benigne Prostate Hyperplasia – łagodny przerost gruczołu krokowego
- BT – brachyterapia
- CF – ang. Clinical Failure – wznowa kliniczna
- Chi² – test Chi kwadrat
- CI – ang. Confidence interval – przedział ufności
- cm³ – centymetr sześcienny - jednostka objętości
- CTV – ang. Clinical Target Volume – obszar tarczowy
- DRE – ang. Digital Rectal Examination – badanie przez odbytnicę
- DVC – ang. Dose Volume Constraints – dawki referencyjne dla obszaru tarczowego i dawki tolerancji dla narządów krytycznych
- DVH – ang. Dose Volume Histogram – histogramy rozkładu dawki w analizowanych objętościach
- EBRT – ang. External Beam Radiotherapy - radioterapia z pól zewnętrznych
- EORTC – ang. European Organisation on Research and Treatment of Cancer – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
- ESTRO – ang. European Society for Radiotherapy and Oncology - Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
- EUA – ang. European Association of Urology - Europejskie Towarzystwo Urologiczne
- Gy – ang. Gray - grej jednostka dawki pochłoniętej - J/kg
- h – ang. Hour - godzina jednostka czasu
- HDR – ang. High Dose Rate - wysoka moc dawki, powyżej 12 Gy/h
- HR – ang. Hazard ratio – współczynnik ryzyka
- IPSS – ang. International Prostate Symptom Score – międzynarodowa skala objawów z układu moczowego
- iPSA – ang. initial Prostate Specific Antigen - najwyższe stężenie antygenu PSA we krwi

przed leczeniem

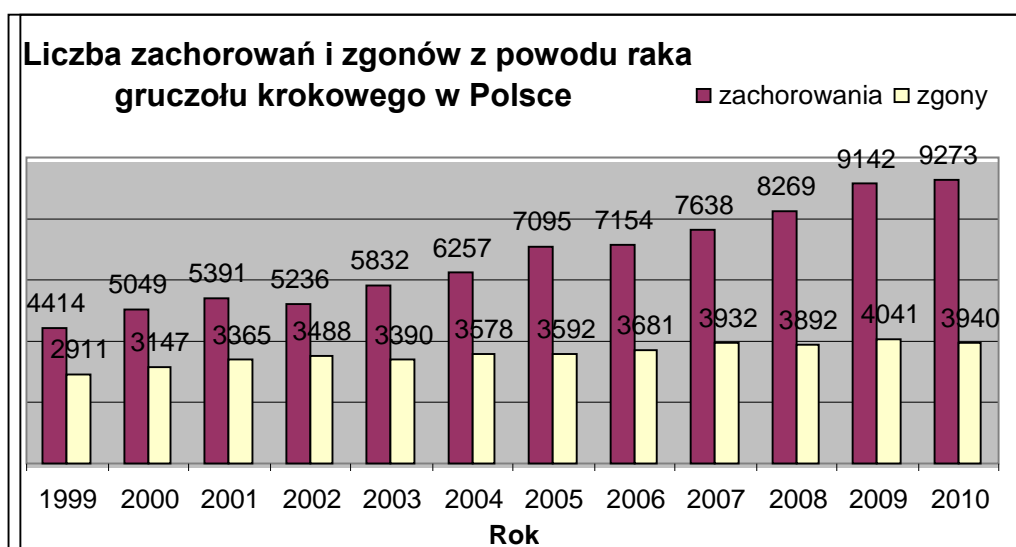
- LDR – ang. Low Dose Rate – niska moc dawki <2 Gy/hL
- MDR – ang. Medium Dose Rate- średnia moc dawki 2–12 Gy/h
- ml – mililitr - jednostka objętości
- MRI – ang. Magnetic Resonance Imaging - tomografia rezonansu magnetycznego
- n – ang. Number - liczba analizowanych przypadków
- ng – nanogram – jednostka masy
- NCCN – ang. National Comprehensive Cancer Network – narodowa kompleksowa sieć o nowotworach
- OAR – ang. Organs At Risk – narządy krytyczne
- OR – ang. Odds ratio – iloraz szans
- PDR – ang. Pulse Dose Rate – brachyterapia pulsacyjna
- PIN – ang. Prostatic In situ Neoplasia –neoplazja śródnabłonkowa gruczołu krokowego
- PSA – ang. Prostate Specific Antigen - specyficzny antygen gruczołu krokowego
- PSA_Bounce – ang. Prostate Specific Antigen Bounce - wzrost stężenia PSA ponad 0,2 ng/ml ponad nadir PSA i powrót do wartości przed wzrostem tzw. wahanie PSA
- PET – ang. Positron Emission Tomography - pozytronowa tomografia emisyjna
- PTV – ang. Planning Target Volume – obszar planowania leczenia
- RGK – rak gruczołu krokowego
- RTOG – ang. Radiation Therapy Oncology Group – Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
- SD – ang. Standard Deviation - odchylenie standardowe
- TD – ang. Total Dose - dawka całkowita
- TK – tomografia komputerowa
- TRUS – ang. Transrectal Ultrasonography - badanie ultrasonograficzne przy pomocy sondy przezodbytniczej.
- TURP – ang. Transurethral Resection of Prostate – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego
- UICC – ang. Union for International Cancer Control – Międzynarodowa Unia Kontroli Nowotworów
- wsp. – współautorzy

Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego

Epidemiologia raka gruczołu krokowego

Nowotworem złośliwym najczęściej wykrywanym u mężczyzn w USA i Europie (poza rakiem skóry) w ostatnich latach jest rak gruczołu krokowego [2, 3]. W USA choroba ta jest piątą przyczyną zgonu z przyczyn onkologicznych. W naszym kraju rak gruczołu krokowego jest drugim najczęstszym nowotworem wśród mężczyzn po nowotworze płuca. Zachorowalność na RGK ciągle rośnie w naszym kraju i na świecie, wiąże się to z lepszą wykrywalnością, wydłużeniem czasu życia, lepszą świadomością społeczną oraz z wprowadzeniem w latach dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku badań poziomu antygenu PSA do praktyki klinicznej. Rak gruczołu krokowego był drugą przyczyną zgonów z powodów onkologicznych w Polsce w roku 2010 po nowotworze płuca, a przed rakiem jelita grubego. Łącznie z dużą



Rycina 1 Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka prostaty w Polsce od 1999 -2010 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów 2013 [1]

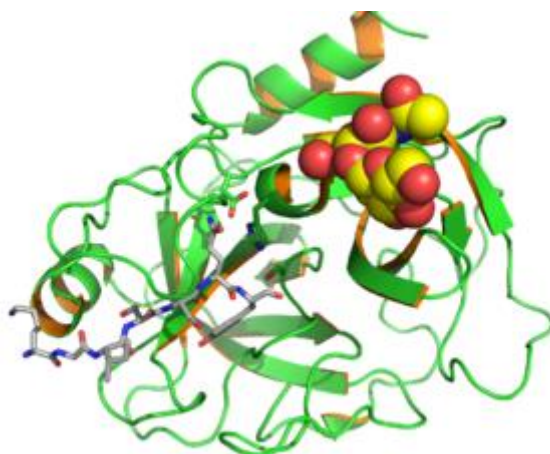
zachorowalnością rośnie też umieralność na RGK w Polsce. Poziom wzrostu umieralności jest znacznie wolniejszy niż zachorowalność, która uległa podwojeniu od 1999 do 2010 rok (Rycina 1). Przyczyną rozchodzenia się wartości na rycinie 1 jest coraz większa liczba pacjentów, która zostaje zdiagnozowana we wczesnym stadium choroby. Wczesne wykrycie raka gruczołu krokowego w stadium choroby ograniczonej do narządu jest możliwe dzięki coraz większej dostępności badania stężenia PSA, badań obrazowych, świadomości chorych i kampanii społecznych skierowanych do mężczyzn. Wśród pacjentów zdiagnozowanych we wczesnym

stadium zaawansowania należy także wyłonić grupę osób, w której RGK ze względu na swój charakter przebiegu nie wpłynie na czas przeżycia (RGK niemy klinicznie) i nie wymaga leczenia [4]. Głównym czynnikiem ryzyka predysponującym do wystąpienia RGK jest wiek. Chorobę rozpoznaje się zwykle po 65 roku życia. Drugim istotnym czynnikiem są uwarunkowania genetyczne, ponieważ ryzyko wzrasta u osób, których krewni I stopnia chorują na RGK. RGK może mieć charakter dziedziczny, jeżeli obserwuje się go u dwóch krewnych pierwszego stopnia w wieku poniżej 55 roku życia lub przynajmniej trzech krewnych pierwszego stopnia [4].

Wykrywanie , ocena zaawansowania i badania przesiewowe.

PSA - Specyficzny antygen gruczołu krokowego (Prostate Specific Antygen)

Wzrost wykrywalności wczesnego RGK jest głównie możliwy dzięki wprowadzeniu badania stężenia PSA do powszechnego użytku. Antygen ten jest proteazą serynową należącą do grupy kalikrein produkowaną przez komórki wydzielnicze prostaty (Rycina 2). Wykrycie jej przez Wang'a i wprowadzenie badania tego antygeny do praktyki klinicznej pod koniec lat osiemdziesiątych przez Stamey'a i współpracowników zrewolucjonizowało diagnostykę i obserwację chorych z rakiem gruczołu krokowego [5, 6]. Jest to marker niespecyficzny dla choroby, ale bardzo charakterystyczny dla narządu. Obserwujemy jego wzrost jego stężenia w rozroście łagodnym stercza (BPH ang. Benigne Prostate Hyperplasia), i innych chorobach gruczołu krokowego. Jednakże wartości stężenia PSA ściśle koreluje z ryzykiem występowania raka nawet w przedziale poniżej 4,0 ng/ml [7].



Rycina 2 Krystalograficzna budowa ludzkiego specyficznego antygeny gruczołu krokowego (PSA) wg Menez'a [8]

Ocena stężenia PSA znalazła zastosowanie kliniczne we wczesnym wykrywaniu nowotworu w stadium T1 wg klasyfikacji TNM (Tabela 1). PSA stanowi jeden z głównych elementów metody aktywnej obserwacji chorych z RGK. PSA jest kluczowym elementem obserwacji chorych, po leczeniu zarówno chirurgicznym i radioterapii, ponieważ stanowi kryterium wznowy biochemicznej. W przypadku niepowodzenia leczenia jest pomocne w diagnostyce, obserwacji choroby rozsiaanej. PSA nie ma całkowitej swoistości do choroby, ale mimo to jest jednym z najlepszych dostępnych markerów chorób nowotworowych u człowieka.

Badania przesiewowe

Przeprowadzono dwa duże badania mające na celu określenie przydatności badania stężenia antygeny PSA jako badania przesiewowego. Badanie amerykańskie PLCO (U.S. Prostate, Lung, Colon Ovary screening trial), do którego w 10 ośrodkach zakwalifikowano ponad 76 tysięcy badanych z medianą czasu obserwacji 11,5 lat, polegało na ocenie wpływu oznaczania PSA i badania przez odbyt (DRE) na umieralność z powodu RGK. W tym badaniu nie zaobserwowano wpływu oznaczeń PSA na zmniejszenie umieralności w badanych grupach osób [9].

W drugim badaniu europejskim ERSPC (ang. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) w siedmiu europejskich krajach, zakwalifikowano 182 tysiące osób z okresem obserwacji 9,5 lat. W grupie badanej pacjenci mieli oznaczane PSA co 4 lata. Zaobserwowano 20 % większą wykrywalność RGK w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej oraz zmniejszenie ryzyka względnego śmierci z powodu RGK do 0,8 (95 % przedział ufności, 0,65-0,98, $p=0,4$) [10].

Różnica rezultatów badań PLCO i ERSPC może wynikać z tego, że do badania amerykańskiego kwalifikowano mężczyzn, którzy mieli wcześniej badane PSA, co mogło obniżyć ilość wykrytych raków prostaty w grupie badanej. Jednym z głównych mankamentów obu badań to stały próg stężenia PSA dla wszystkich osób badanych. Podejście to wydaje się być nieodpowiednie ponieważ można znaleźć dane w literaturze, które pokazują że wartości referencyjne różnią się w zależności od wieku i odpowiednio w przedziale wiekowym 40 do 50 roku życia stężenia PSA powyżej 1,5 do 2,5 ng/ml, a w wieku od 70-79 dopiero od 5 do 7,5 ng/ml, mogą być uznane za nieprawidłowe. Obecnie większość towarzystw urologicznych nie zaleca badań przesiewowych z użyciem PSA w populacji ogólnej [11, 12].

Anatomia i patologia gruczołu krokowego.

Gruczoł krokowy jest narządem pokrytym torebką, składającym się ze szczytu, podstawy i dwóch płatów przedzielonych wężyną. Budowa wewnętrzna gruczołu składa się z trzech stref: obwodowej, przejściowej i centralnej. Strefa obwodowa stanowi ok. 70 % objętości prostaty i jest najczęstszym miejscem występowania raka i neoplazji śródnabłonkowej (PIN). Strefa centralna jest o stożkowej budowie, stanowi ok. 25 % objętości gruczołu i zawiera kanaliki nasienne. Strefa przejściowa stanowi ok. 5 % objętości w zdrowej prostatie jednak z wiekiem może przerosnąć stanowiąc BPH. W budowie histologicznej dominują trzy główne typy komórek: wydzielnicze, podstawne i neuroendokrynne. Komórki wydzielnicze produkują PSA i kwasna fosfatazę gruczołu krokowego [13].

Raka gruczołu krokowego w 99 % stanowią gruczolakoraki. Powstają one najczęściej w strefie obwodowej szczególnie w okolicy szczytu prostaty w przewodach i przewodzikach poprzedzone prawdopodobnie śródnabłonkową neoplazją (PIN) niskiego następnie wysokiego stopnia. Nowotwór jest najczęściej wielogniskowy i szerzy się wzdłuż przestrzeni okołonerwowych [14]. Jest to choroba skąpoobjawowa, ponieważ większość nowotworów wyrasta ze strefy obwodowej prostaty. Jednak czasem guz pochodzi ze strefy przejściowej, położonej centralnie blisko cewki i wówczas daje dość szybko objawy dyzuryczne, w późnych stadiach zaawansowania może się pojawić hematuria. Nowotwór po przejściu przez torebkę prostaty może zająć pęcherzyki nasiennych oraz naciekać pęcherz czego następstwem może być wodonercze. Czasami pierwszym objawem RGK są umiejscowione lub uogólnione bóle kostne, związane z przerzutami do kości. Najczęstszym miejscem przerzutów do kości są: kręgosłup, żebra, kości miednicy [15].

Raka gruczołu krokowego można wykryć u niektórych chorych przy pomocy badania przez odbyt (DRE). W pracy przeglądowej o badaniach przesiewowych określono czułość tego badania na ponad 50 %, a swoistość > 80% [16]. Odchylenia w badaniu DRE, w badaniu przy pomocy przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS) lub podwyższone stężenie PSA w surowicy są wskazaniem do przeprowadzenia biopsji wielomiejscowej przezodbytniczej gruczołu krokowego. Ilość pobranych próbek uzależnia się od objętości gruczołu [4]. Wynik histopatologiczny powinien zawierać liczbę rdzeni z ogniskami raka, powierzchnie zajmowaną przez nowotwór oraz ocenę złośliwości histopatologicznej w skali Gleason'a. Są to czynniki rokownicze i wpływają na przeżycie pacjenta. Wynik w skali Gleason powstaje poprzez zsumowanie dwóch ocen od 1 – 5 punktów budowy gruczołowej guza. Pierwsza ocena dotyczy obrazu dominującego w ocenie mikroskopowej, a druga ocena obrazu niedominującego. Wynik

przedstawia się w postaci sumy zebranych punktów np. gruczolakorak prostaty naciekający 3 rdzenie w 50% z 12 badanych ocena w skali Gleason 7 (4+3) [4]. Po rozpoznaniu histopatologicznym należy określić zaawansowanie kliniczne choroby. Stopień zaawansowania klinicznego określany jest przy użyciu klasyfikacji TNM prowadzonej przez Union for International Cancer Control i American Joint Committee on Cancer (Tabela 1). Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM z roku 2010, ale leczenie chorych w tej pracy przeprowadzono, gdy obowiązywała klasyfikacji z roku 2002. Do oceny miejscowej guza używa się badania DRE, TRUS, MRI zwłaszcza z użyciem cewki endorektalnej [4].

Tabela 1. Klasyfikacja TNM rak gruczołu krokowego według UICC/AJCC (6. edycja z 2002 r.)

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

Znając cechę T guza według TNM, stężenie iPSA i skale Gleason można przy użyciu nomogramów Partina, wzoru Roach'a określić ryzyko zawansowania patologicznego nowotworu, zajęcia węzłów chłonnych, przejścia nacieku przez torebkę [17]. Do oceny węzłów chłonnych miednicy można użyć TK lub MRI. W celu wykluczenia przerzutów odległych wykonuje się scyntyografię kości szczególnie u chorych z PSA >20 ng/ml, z wynikiem histopatologicznym ze skalą Gleason ≥ 8 , z guzem prostaty T3 lub 4 wg TNM lub objawami sugerującymi przerzuty. W oparciu o zaawansowanie kliniczne ustala się grupę ryzyka wznowy nowotworu (Tabela 2). Najczęściej używany jest podział wg D'Amico zmodyfikowany przez amerykańską organizację National Comprehensive Cancer Network [12, 18]. Pierwotnie wyróżniono trzy grupy ryzyka raka gruczołu krokowego: grupa niskiego ryzyka do której należą pacjenci z iPSA < 10 ng/ml, Gleason 2-6 i T1a-T2a, grupą pośredniego ryzyka (iPSA

10 – 20 ng/ml i/lub Gleason 7 i/lub cechą T 2b-c) oraz grupę wysokiego ryzyka (iPSA>20 ng/ml i/lub Gleason >7 i/lub T>2c) (Tabela 2). Klasyfikacja ta została zmodyfikowana i w wytycznych NCCN od 2010 roku wprowadzono grupę bardzo niskiego ryzyka i bardzo wysokiego ryzyka wznnowy (Tabela 2). Grupa bardzo niskiego ryzyka dotyczy chorych z T1c z grupy niskiego ryzyka, którzy mają małą gęstość PSA <0,15 ng/ml/g i w biopsji mieli poniżej 3 zajętych wałeczków z naciekiem <50%. Grupa bardzo wysokiego ryzyka dotyczy chorych z cechą T3b i 4. Klasyfikacja chorych do grupy bardzo niskiego ryzyka w naszym regionie jest bardzo trudna, ponieważ, wyniki histopatologiczne dostarczane przez chorych większości przypadków pozbawione są informacji umożliwiających kwalifikację do tej grupy, czyli ilości zajętych wałeczków oraz stopnia zajęcia ich przez nacieki.

W tej pracy pacjenci byli klasyfikowani do jednej z dwóch grup: niskiego lub pośredniego ryzyka wznnowy.

Tabela 2 Grupy ryzyka raka prostaty wg NCCN.

		Grupy ryzyka raka gruczołu krokowego			
	Bardzo niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko*	Wysokie ryzyko*	Bardzo wysokie ryzyko
NCCN	iPSA ≤10,0	iPSA ≤10,0	iPSA 10,1-20,0	iPSA ≥ 20,0	
	Gleason ≤ 6	i	lub/i	lub/i	iPSA – dowolne
	T1c	Gleason ≤ 6	Gleason 7	Gleason ≥ 8	Gleason - każdy
	< 3 zajętych wałeczków z biopsji z < 50 % naciekiem	i	lub/i	lub/i	T 3b-4
	Gęstości PSA <0,15 ng/ml/g	T1-2a	T2b-2c	T3a	

Grupy pacjentów analizowane w tym badaniu wyróżniono na szaro. * Pacjenci z jedną cechą i więcej mogą być przesunięci do wyższej grupy [12].

Leczenie raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego występuje głównie u osób w podeszłym wieku. Powoduje to, że chorzy z tym rozpoznaniem są bardzo często obciążeni innymi chorobami towarzyszącymi związanymi z wiekiem (kardiologiczne, neurologiczne, metaboliczne). RGK ze względu na wolny czas podwojenia nowotworu, który waha się od 16-61 dni może mieć bardzo wolny przebieg i pozostać chorobą niemą klinicznie [19, 20]. Dlatego zależności od zaawansowania i przypuszczalnego okresu przeżycia chorego proponuje się choremu odpowiednie formy

leczenia radykalnego (radioterapia, chirurgia), aktywną obserwację (ang. active surveillance), która zastąpiła wcześniejszą baczna obserwację (ang. watchful waiting) oraz samodzielną hormonoterapię. Różnica między aktywną a baczna obserwacją wynika z bardziej aktywnej formy kontroli pacjentów w postaci regularnych badań DRE, obrazowych, PSA i histopatologicznych [11].

Rak gruczołu krokowego ograniczony do narządu może być leczony radykalnie zgodnie z zaleceniami większości towarzystw radioterapeutycznych, chirurgicznych i onkologicznych zajmujących się tą tematyką. W grupie wysokiego ryzyka nowotworu pacjenci powinni otrzymać radioterapię z wiązek zewnętrznych (EBRT) samodzielną lub najlepiej w skojarzeniu z boost'em z brachyterapii w połączeniu z leczeniem przeciwandrogenowym (tzw. hormonoterapią) przez okres ok. 2-3 lat. W niektórych przypadkach chorzy mogą być kandydatami do radykalnej prostatektomii z limfadenektomią [11, 12].

W grupie pośredniego ryzyka wznowy nowotworu leczenie podejmuje się u osób z czasem przeżycia szacowanym powyżej 10 lat. Chorzy mogą być operowani, poddani samodzielnej brachyterapii lub teleterapii w skojarzeniu lub bez boost'u z brachyterapii. Obie metody z krótkoterminową neoadjuwantową i/lub adjuwantową hormonoterapią przez łączny okres od 4-6 miesięcy. Część chorych w tej grupie może zostać poddana radykalnej prostatektomii z ewentualną limfadenektomią. U chorych z planowanym przeżyciem poniżej 10 lat można zastosować radioterapię, lub tylko obserwację. Nie zaleca się u tych chorych zabiegu operacyjnego [11, 12, 21].

Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego w niskiej grupie ryzyka RGK podobnie jak w grupie pośredniej kwalifikowani są do leczenia radykalnego, gdy szacowany ich okres przeżycia przekracza 10 lat. Chorzy ci mogą być obserwowani według schematu aktywnej obserwacji, kwalifikowani do samodzielnej teleterapii lub brachyterapii z użyciem techniki HDR i LDR lub do prostatektomii. U chorych z przeżyciem poniżej 10 lat zaleca się często tylko obserwację [11, 12, 21].

Brachyterapia

Brachyterapia (grec. Brachy = blisko) jest formą leczenia wykorzystującą energię cząstek i/lub fotonów dostarczanych do obszaru leczonego za pomocą źródeł promieniotwórczych (izotopów). Brachyterapię dzieli się w zależności od sposobu doprowadzania źródła promieniowania do obszaru leczonego na śródtkankową, powierzchniową, śródjamową. Kolejny podział zależy od mocy dawki źródła i wyróżniamy brachyterapię HDR (*high dose*

rate), czyli wysokiej moc dawki, powyżej 12 Gy/h, MDR (*medium dose rate*), czyli średniej moc dawki 2–12 Gy/h i LDR (*low dose rate*), czyli niskiej moc dawki poniżej 2 Gy/h. Brachyterapia może polegać na wprowadzeniu na stałe źródła promieniowania do obszaru leczonego, wówczas jest to brachyterapia stała np. brachyterapia LDR RGK z użyciem implantów stałych (ang. permanent brachytherapy). W przypadku, gdy źródło promieniowania po zdeponowaniu dawki w obszarze tarczowym jest usuwane, jest to brachyterapia czasowa (ang. temporary brachytherapy) np. brachyterapia HDR RGK.

Początki brachyterapii RGK sięgają początku dwudziestego wieku. W 1908 paryski lekarz Henri Minet jako pierwszy wykonał brachyterapię gruczołu krokowego. Wprowadził za pośrednictwem cewnika gumowego źródło radowe do cewki moczowej u chorych z RGK. Zabieg nie został opisany od razu w ówczesnej literaturze, ale wykazano to w badaniach z zakresu historii medycyny [22]. Następnie w 1910 wiedeński urolog Paschke Rudolf opisał aplikację radu do prostaty przez cewkę moczową za pomocą specjalnego cystoskopu i rozpropagował tą metodę [23]. Były to pierwsze formy radioterapii RGK. Benjamin Barringer w roku 1917 opisał metodę brachyterapii z użyciem igieł radonowych wprowadzanych przezkroczo pod kontrolą palca w odbytnicy. Pierwsze aplikacje wykonał w latach 1915-17 wówczas w szpitalu Memorial Sloan Kettering w Nowym Jorku [24]. Leczenie RGK z użyciem radioaktywnego koloidu złota podawanym przezcewkowo od 1951 roku stosował Rubin A. Floks, pionier także przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego [25]. Jednakże dynamiczny rozwój teleterapii megawoltowej zatrzymał rozwój brachyterapii RGK. Dopiero w latach siedemdziesiątych XX wieku Willet F. Whitmore z Memorial Sloan Kettering Cancer Centre w Nowym Jorku opisał zabieg nadłonowej aplikacji implantów jodu 125 z jednoczesną limfadenektomią [26]. Był to pierwszy zabieg z użyciem implantów stałych, jednakże niezadowolające odległe wyniki leczenia i występujące powikłania po leczeniu spowodowały, że brachyterapia ustąpiła miejsce nadal rozwijającej się teleterapii. Na początku lat 80. Churly wprowadził technikę przezkroczoowej aplikacji igieł radonu z użyciem płytki nawigacyjnej z weryfikacją fluoroskopową. Był to początek obecnie stosowanej techniki przezkroczoowej implantacji źródeł [27]. Przełom nastąpił w 1983 roku, w którym Holm i wsp. z uniwersytetu w Kopenhadze przedstawili pracę o aplikacji implantów jodu 125 z zastosowaniem sondy doodbytniczej USG [28]. Wprowadzenie USG do implantacji przewodnic poprawiło znacznie ochronę radiologiczną personelu, a wraz z szerokim rozpowszechnieniem USG powszechne stosowanie tej metody. Ponadto brachyterapię można było łączyć z techniką planowania z użyciem TK, co ułatwiało kojarzenie procedury z rozpowszechnioną teleterapią [29, 30].

Rozwój technologii komputerowej umożliwił wprowadzenie planowania w czasie rzeczywistym (ang. real time planning).

Do rozwoju brachyterapii HDR raka gruczołu krokowego przyczyniło się wprowadzenie do leczenia w latach 50 ubiegłego stulecia nowych sztucznych izotopów oraz zdalnej aplikacji źródła (ang. remote afterloading) w latach 60 dwudziestego stulecia dzięki pracom Walstema i Henschkego. Pierwszy zabieg brachyterapii HDR raka prostaty opisał ośrodek w Kilonii w Niemczech w 1985 roku stosując brachyterapię HDR jako boost po teleterapii. W brachyterapii HDR stosuje się głównie źródło Irydu 192 (Ir192). Obecnie do leczenia samodzielnego raka prostaty zaleca się brachyterapię LDR i HDR w odpowiednich grupach chorych [11, 12, 21, 31].

Brachyterapia LDR

Leczenie brachyterapią LDR stosuje się przede wszystkim jako leczenie samodzielne, rzadziej jako element leczenia skojarzonego z teleterapią (tzw. boost). Pacjenci z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego mogą być kwalifikowani do monoterapii LDR w grupie niskiej i pośredniej ryzyka wznowy nowotworu [11, 12, 31, 32]. Implanty stałe są bardzo korzystnym rozwiązaniem dla tych pacjentów, ponieważ leczenie jest krótkie (jedno lub dwudniowe) i polega na napromienieniu samego gruczołu. Możliwe jest to dzięki kumulacji dawki w obszarze leczonym ze źródeł o niskiej mocy promieniowania z dużym gradientem spadku dawki poza gruczołem. Cecha ta pozwala dobrze chronić organy ryzyka (OAR) takie jak pęcherz, odbytnica, jelita. Cechą szczególnie cenną i zaletą brachyterapii w odróżnieniu od teleterapii jest pewność dostarczenia dawki do obszaru leczonego z minimalnym marginesem napromienianych tkanek zdrowych [33-35]. Teleterapia ciągle staje przed problemem przemieszczania się gruczołu krokowego, ponieważ znana jest ruchomość międzyfrakcyjna i śródfrakcyjna, czego konsekwencją stało się wprowadzanie znaczników radiologicznych do gruczołu krokowego przed leczeniem [36, 37]. W brachyterapii objętość napromieniana nie jest powiększana o margines na ruchomość (CTV=PTV). Sytuacja ta jest możliwa ponieważ zakłada się prowadnice bezpośrednio do gruczołu krokowego pod kontrolą USG. Czas hospitalizacji pacjenta, u którego wykonuje się zabieg implantacji ziaren trwa ok. 2-3 dni, ale niektóre ośrodki amerykańskie przeprowadzają ją w sposób ambulatoryjny jednodniowy. W porównaniu z wielotygodniowym leczeniem z użyciem wiązek zewnętrznych i wynikającym z tego obciążeniem szpitali i chorego zysk wydaje się oczywisty dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia. Kolejną zaletą brachyterapii za pomocą implantów stałych to dobre wyniki leczenia

(porównywalne z chirurgią, teleterapią), stosunkowo niewiele efektów ubocznych i krótki czas leczenia [38, 39]. Zabieg brachyterapii LDR przeprowadzany jest w salach zabiegowych o osłonowości sali zabiegowej z fluoroskopią, co daje szansę szerokiego rozpowszechnienia metody w naszym kraju z niskim nakładem kosztów na przystosowanie ośrodków. W trakcie zabiegu brachyterapii z użyciem implantów stałych występuje minimalne napromieniowanie personelu medycznego w trakcie zabiegu, a pacjent nie emituje dawki promieniowania niebezpiecznej dla otoczenia. Po zabiegu wykonywana jest weryfikacja dozymetryczna poprzez ocenę założonych implantów w tomografii komputerowej. Obecnie bardzo rzadko opisywane są migracje implantów w samym gruczole krokowym i poza nim [40, 41].

Brachyterapia LDR jest obecnie zalecana jako jedna z opcji leczenia raka gruczołu krokowego przez ABS ASTRO, EUA, EORTC, ESTRO i NCCN [11, 12, 31, 32]. Przeciwwskazania do brachyterapii LDR możemy podzielić na względne i bezwzględne. Przeciwwskazania bezwzględne do zabiegu wg ABS to przede wszystkim zbyt duże ryzyko przeprowadzenia samego zabiegu brachyterapii wynikające ze stanu ogólnego, chorób towarzyszących rak lokalnie zaawansowany (cecha T 3/4) lub krótki oczekiwany czas przeżycia < 5 lat. Do względnych przeciwwskazań należą objawy dyzuryczne wg skali IPSS >20 punktów, wcześniejsze napromienianie miednicy, stan po powikłanym zabiegu przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP), objętość gruczołu >60 mm³, znacznie powiększony płąt środkowy i stan zapalny odbytnicy [32]. Pacjenci ze zbyt dużym gruczolem mogą zostać poddani 3-miesięcznej hormonoterapii celem zmniejszenia gruczołu krokowego, jednak nawet tak krótka hormonoterapia ma negatywny wpływ na stan metaboliczny pacjenta i powinna być stosowana w ostateczności [42]. Interferencja łuku łonowego w celu wprowadzenia aplikatorów lub brak możliwości ułożenia pacjenta w pozycji litotomicznej, także zliczają się do względnych przeciwwskazań.

Brachyterapia z użyciem implantów stałych daje możliwość zastosowania różnych izotopów o specyficznych właściwościach fizycznych. Izotopy stosowane obecnie w brachyterapii prostaty to jod 125, palladium 103 i cez 131 (Tabela 3). Izotopy te mogą mieć istotny wpływ na efekt terapeutyczny związany z różną złośliwością nowotworu i różnymi okresami podwojenia i podziału, co koreluje ze stopniami złośliwości wg Gleason [43]. Izotopem zastosowanym przez Whittemora w latach 70 był Jod 125. W latach 90 poprzedniego stulecia wprowadzono palladium 103 o krótszym czasie rozpadu, który miał być dedykowany dla nowotworów o wyższej złośliwości. W 2003 roku wprowadzono implanty cezowe o jeszcze krótszym czasie rozpadu, co skraca czas nadzoru dozymetrycznego u tych pacjentów. Jednak nie ma obecnie

danych sugerujących, że wybór izotopu powinien być dyktowany złośliwością histologiczną czy czasem podwojenia nowotworu [44].

Tabela 3 Zalecane dawki całkowite na gruczoł krokowy dla brachyterapii LDR RGK

*Zalecenia: * ESTRO, EAU, EORTC [31], ** ASTRO, ABS [32]*

Izotop Jodu 125 (I125)	
Monoterapia (I125)	145 Gy*, 140-160 Gy**
Teleterapia (EBRT) + Boost (I125)	EBRT 25x2 Gy + I125 - 95-100 Gy* EBRT 20-46 Gy + I125 - 100-110 Gy**
Izotop Palladu 103 (Pd103)	
Monoterapia (Pd103)	115 Gy*, 110-125 Gy**
Teleterapia (EBRT) + Boost (Pd103)	EBRT - 25x2 Gy + Pd103 - 90 Gy* EBRT 20-46Gy + Pd103 - 80-110 Gy**
Izotop Cezu 131 (Cs131)	
Monoterapia (Cs 131)	115 Gy**
Teleterapia (EBRT) + Boost (Pd103)	EBRT + Cs131 - 85 Gy**

Brachyterapia jest leczeniem bardzo dobrze tolerowanym [38, 45]. W pierwszych tygodniach po leczeniu istnieje większe ryzyko nagłego zatrzymania moczu u 2-20% pacjentów związanego z ostrym odczynem popromiennym cewki moczowej, co może wiązać się z czasowym założeniem cewnika do pęcherza moczowego. Obecnie objaw ten dotyczy jedynie paru procent prawidłowo zakwalifikowanych chorych [46]. Nagłe zatrzymanie moczu ściśle koreluje z dolegliwościami dyzurycznymi przed leczeniem ocenianych według skali IPSS, dlatego bardzo istotne jest prawidłowe kwalifikowanie chorych do zabiegu [47].

Brachyterapia HDR

Brachyterapia HDR RGK była pierwotnie leczeniem, jako boost w skojarzeniu z teleterapią. Obecnie jest również stosowana, jako metoda samodzielna. Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego, zwana też monoterapią, została wprowadzona pod koniec lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Pierwszych pacjentów po monoterapii opisały grupy z Japonii Yoshioka i wsp. w 2000 roku i z USA Martinez i wsp w 2001 roku [48, 49].

Brachyterapia HDR dostarcza bardzo wysokie dawki do objętości tarczowej (CTV), z zaoszczędzeniem narządów krytycznych takich jak cewka moczowa, odbytnica, pęcherz przez co jest dobrze tolerowana [50]. Jest to możliwe dzięki właściwościom promieniowania źródła Irydu 192, które ze względu na niską energię (średnio MeV 0,37) ma krótki zasięg i pozwala osiągnąć dużą konformalność leczenia. Do zalet brachyterapii HDR należy krótki czas napromieniania oraz to, że odbywa się ono w technice zdalnej aplikacji źródła kroczącego (ang. stepping source, remote afterloading). Pacjent po leczeniu nie emituje promieniowania, a personel w trakcie zabiegu nie jest narażony na ekspozycje [33-35]. Ponadto po brachyterapii LDR czasami może wystąpić obrzęk obszaru leczonego, co wpływa na rozkład dawki, efektu tego nie obserwuje się po brachyterapii HDR [51]. Istotną zaletą stosowania brachyterapii HDR w leczeniu RGK są prawdopodobne korzyści wynikające z radiobiologii tego nowotworu. Model liniowo- kwadratowy jest jednym z najczęściej używanych metod do oceny efektu klinicznego alternatywnych schematów frakcjonowania dawki. W tym modelu odpowiedź na leczenie jest określana przez współczynnik alpha/beta. Większość nowotworów ma wysoki współczynnik alpha/beta, zysk z leczenia pojawia się po zastosowaniu zwykłych dawek frakcyjnych lub hyperfrakcjonacji. Nowotwory z niskim współczynnikiem alpha/beta mogą odnieść korzyść ze stosowania wysokich dawek frakcyjnych i/lub hypofrakcjonacji. Współczynnik alpha/beta dla większości guzów litych i tkanek reagujących ostrym odczynem popromiennym to 10-12 Gy [52]. Brenner i wsp. oszacowali współczynnik alpha/beta dla RGK jako bardzo niski (ok. 1,5 Gy) i ta wartość jest obecnie powszechnie akceptowana [53]. Oznacza to, że jest to wartość alpha/beta niższa od otaczających tkanek (alpha/beta = 3-5 Gy) co sugeruje potencjalny zysk z zastosowania hypofrakcjonacji czyli wyższych dawek frakcyjnych. Hsu i wsp. wyliczyli potencjalny zysk w biologicznym ekwiwalencie dawki (BED) od 7- 64% [54]. Wadą brachyterapii HDR jest to że musi być przeprowadzana w bunkrze o pełnej osłonowości, w leczeniu samodzielnym konieczne jest frakcjonowanie dawki.

Wyniki leczenia chorych po brachyterapii HDR są na tyle przekonujące że Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii wprowadziło jako zalecenie samodzielną brachyterapię HDR chorych z rakiem gruczołu krokowego. Do brachyterapii wg ABS kwalifikują się głównie chorzy z niskiej i częściowo pośredniej grupy ryzyka, czyli T1b do T2b, wynikiem histopatologicznym ocenionym w skali Gleason ≤ 7 i z PSA ≤ 10 ng/ml. Przeciwwskazaniami bezwzględnymi do samodzielnej brachyterapii to brak możliwości znieczulenia pacjenta lub brak możliwości osiągnięcia pozycji terapeutycznej. Obecnie brak jest standardu odnośnie

dawk całkowitych i sposobu frakcjonowania przez co zalecanych jest kilka schematów leczenia 10,5 Gy x 3 , 8,5-9,5 Gy x 4, 6 – 7,5 Gy x 6 [21].

Obserwacja po leczeniu

Pacjenci po leczeniu są poddawani regularnym badaniom kontrolnym, wykonuje się badanie PSA i badanie kliniczne z DRE włącznie. Po leczeniu operacyjnym raka gruczołu krokowego stężenie PSA u chorych powinno spaść do poziomu 0,2 – 0,4 ng/ml w ciągu ok. 4-6 tygodni [11]. Pacjenci leczeni metodą radioterapii są w innej sytuacji, ponieważ po leczeniu nadal mają tkankę gruczołu krokowego. Komórki RGK mają dość długi okres między podziałami komórkowymi, dlatego efekt letalny radioterapii może pojawić się dość późno. Komórki gruczołowe po leczeniu mogą funkcjonować i wytwarzać PSA, co jest obserwowane u chorych po radioterapii. Wartość nadir PSA, czyli najniższe stężenie PSA chorzy osiągają czasem po miesiącach lub kilku latach [55]. Wartość nadiru PSA jest bardzo istotna dla chorych i ma wpływ na rokowanie. Obecnie brak jest wartości referencyjnych nadiru PSA mogących wskazywać na powodzenie terapeutyczne. Grimm i wsp. wykazali w swojej pracy, że im mniejszy nadir tym większa szansa na wyleczenie, a wartości <0,5 ng/ml wskazuje na mniejsze ryzyko wznowy biochemicznej (95,2% vs 71,5%) [56, 57]. Jednakże u 24- 46 % chorych po brachyterapii LDR RGK w skojarzeniu z teleterapią lub bez występują łagodne wahania PSA przekraczające próg 0,2 ng/ml [58, 59]. Pierwszy raz zjawisko to, które występuje po brachyterapii opisał Wallner w 1997, a następnie Critz i wsp. w 2000 roku [60, 61]. Pierwotnie było to opisywane w literaturze anglojęzycznej, jako „PSA spike”, obecnie częściej pojawiał się jako „PSA Bounce”. Obecnie PSA Bounce oznacza wzrost stężenia PSA we krwi po leczeniu o ponad 0,2-0,4 ng/ml, a następnie powrót do wartości sprzed wzrostu [60]. Najczęściej pojawia się w pierwszych trzech latach obserwacji po radioterapii. Nie odnotowano tego zjawiska po zabiegach krioterapii czy HIFU [62, 63]. W literaturze dotyczącej zmiany stężeń PSA można zauważyć, że PSA Bounce zdarza się u 15 do 84%, chorych po radioterapii, tak szeroka rozpiętość wynika z zastosowanych różnych definicji [62, 64]. W pracy Stock i wsp. u pacjentów po brachyterapii LDR zaobserwował 31%, 17 % i 20 % „PSA Bounce” używając definicji wzrostu na poziomie 0,1 ng/ml, 0,2 ng/ml i 0,4 ng/ml, odpowiednio [65]. W pracy Pickels i wsp. z 2006, który przyjął jakikolwiek wzrost PSA jako definicję, zaobserwowano „PSA Bounce” u 84 % pacjentów [66].

Przyjęta definicja wznowy biochemicznej w 1997 roku (tzw. „ASTRO” lub „Houston”) mówiąca o 3 kolejnych wzrostach PSA po radioterapii w odstępach 3-6 miesięcy, często

klasyfikowała chorych z „PSA Bounce” do niepowodzenia leczenia co implikowało pogłębianie diagnostyki lub ewentualnie wdrożenie niepotrzebnego leczenia [67]. Dodatkowo czas wznowy biochemicznej był definiowany w przeszłości, jako 1 wzrost PSA, co wprowadzało liczne nieporozumienia w przypadku kolejnych pomiarów PSA. Definicja ta nie sprawdzała się także u chorych poddanych czasowej hormonoterapii, u których po leczeniu stężenie PSA wzrastała w ciągu kilku miesięcy, aby osiągnąć ostateczny poziom, spełniając często kryteria wznowy biochemicznej „Houston”.

Po wielu krytycznych doniesieniach na temat definicji „Houston” w 2006 roku stowarzyszenia ASTRO i RTOG zaproponowały nową definicję wznowy biochemicznej tzw. „Phoenix” , której kryterium jest PSA nadir + 2,0 ng /ml. Kryteria Phoenix zalecają także korzystanie ze starszej wersji definicji wznowy biochemicznej z 1997 roku, czyli 3 kolejnych wzrostów PSA [68]. Ta definicja wznowy została szybko przyjęta do praktyki klinicznej dla chorych po EBRT oraz po brachyterapii.

Obecnie stosuje się kilka progów wzrostu stężenia PSA z następowym spadkiem określanych jako PSA Bounce. Pierwotnie kwalifikowano wzrost $\geq 0,1$ ng/ml, a następnie pojawiły się progi: $\geq 0,2$ ng/ml , $0,4$ ng/ml w okresie 6 miesięcy z następowym spadkiem , oraz wartości $\geq 0,5$ ng/ml, lub jakikolwiek wzrost PSA [58, 65, 69, 70]. Niektóre definicje opierały się na wzroście procentowym $\geq 15\%$, $\geq 35\%$ w porównaniu do ostatniego wyniku z następowym spadkiem do wartości przed wzrostem lub niższej [65, 71]. Pojawiły się prace przyjmujące wzrosty spełniające założenia wznów biochemicznych z następowym spadkiem [72].

Ocena stężenia PSA po radioterapii jest trudna, bo znane są liczne przyczyny wzrostu stężenia PSA u pacjentów takie jak cewnikowanie, stany zapalne, stan po ejakulacji czy jazda na rowerze. Dodatkowo występuje zjawisko PSA Bounce, którego przyczyny nie są do końca znane, i mogą być różne w zależności od techniki leczenia. Poznanie etiologii i czynników mogących wpływać na pojawianie się PSA Bounce mogłyby pomóc w lepszym zrozumieniu i ewentualnie pomóc przewidywać to zjawisko. Przypuszcza się, że ma na to wpływ niestabilność błony komórkowej komórek gruczołu krokowego, jako skutek zapalenia w przebiegu infekcji bakteryjnej lub po napromienianiu [60]. W przypadku brachyterapii LDR podejrzewa się wpływ ciała stałego na tkankę prostaty lub podrażnienie aplikatorami, co może czasowo zwiększać stężenie PSA [73]. Można to zaobserwować, jako rozlane zapalenie na obrazach spektroskopii rezonansu magnetycznego gruczołu krokowego u pacjentów z PSA Bounce [74]. Drugą lub uzupełniającą przyczyną PSA Bounce może być masywny rozpad komórek prostaty i nowotworu po leczeniu i uwalnianie PSA do krwi, co wiązałoby się z

sukcesem terapeutycznym. Taki późny i odroczony rozpad komórek, może być związany z późnym odczynem popromiennym, wyrażonym najczęściej przez zwłóknienie tkanek i patologią naczyń krwionośnych [60]. Teoria ta korelowałaby z lepszymi wynikami leczenia u osób z PSA Bounce [63, 70, 75].

W dużej analizie przeprowadzonej przez Horwitza i wsp. w 2006 r. u 4839 chorych po samodzielnej teleradioterapii, z zaawansowaniem T 1-2, mediana okresu obserwacji wynosiła 6,3 lat zaobserwowano, że pacjenci, u których wystąpiło zjawisko PSA Bounce po EBRT mieli częściej niepowodzenie biochemiczne leczenia. Nie miało to wpływu na niepowodzenia kliniczne i przeżycie całkowite chorych [76].

Powyższe dane sugerują, że PSA jest dobrym wskaźnikiem powodzenia leczenia, ale nie najlepszym markerem oceny niepowodzenia w pierwszych latach obserwacji chorych. Pacjenci i lekarze, którzy obserwują rosnące PSA obawiają się wznowy nowotworu, co w przypadku trwającego kilka miesięcy wzrostu może spowodować niepotrzebną interwencję medyczną. Ponadto wpływ PSA Bounce nie jest jednoznacznie określony na rokowanie po brachyterapii, ponieważ wykazano jak wspomniano pozytywny, brak wpływu i negatywny na wyniki leczenia.

Cele pracy

Zmienność stężenia PSA w surowicy krwi u chorych z rakiem gruczołu krokowego po brachyterapii LDR jest dość dobrze opisana w literaturze. Obecnie nie ma wielu prac przedstawiających zjawisko PSA Bounce u pacjentów po brachyterapii HDR oraz porównania tej grupy bezpośrednio z chorymi po brachyterapii LDR. Brachyterapia HDR ze względu na swoją wysoką moc dawki w połączeniu z krótkim czasem napromieniania i leczenia może wpłynąć na znaczne przyspieszenie zjawiska PSA Bounce wśród badanych pacjentów. Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego jest rekomendowana tylko przez niektóre towarzystwa zajmujące się tematyką raka gruczołu krokowego, dlatego konieczne są kolejne badania na temat specyfiki i porównywalności metody z innymi dobrze udokumentowanymi procedurami. W pracy poddano ocenie zmienność stężenia PSA u chorych z RGK po brachyterapii LDR lub HDR.

Cele pracy obejmują:

1. Określenie wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych predysponujących do pojawienia się istotnych wzrostów stężenia antygenu PSA ($>0,2$ ng/ml) we krwi u chorych na raka gruczołu krokowego po brachyterapii HDR i LDR.
2. Określenie wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych predysponujących do wznowy biochemicznej u chorych na raka gruczołu krokowego po brachyterapii HDR i LDR.

Material i metodyka pracy

Badanie przedstawione w tej rozprawie doktorskiej jest pracą retrospektywną przeprowadzoną w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w oparciu o dane pozyskane z historii chorób w formie elektronicznej i papierowej. Leczenie zostało przeprowadzone zgodnie z procedurą przyjętą w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Badanie to uzyskało zgodę komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Grupa chorych

Do badania zakwalifikowano 94 mężczyzn w wieku od 50 do 81 lat z rozpoznaniem w badaniu histologicznym rakiem gruczołowym gruczołu krokowego (łac. adenocarcinoma). Ocena złośliwości histologicznej w skali Gleason nie przekraczała 7 punktów. Zawansowanie miejscowe guza było określane dodatkowo za pomocą TRUS lub w niektórych przypadkach z użyciem MRI z uwzględnieniem objętości gruczołu, która nie powinna przekraczać 60 ml. W badanych grupach byli chorzy z rakiem ograniczonym do narządu bez naciekania torebki gruczołu krokowego – w skali TNM cecha od T1 do T2c (Tabela 1). Stężenie PSA przed leczeniem (iPSA) w badanej grupie nie przekraczało 20 ng /ml. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do węzłów chłonnych byli dyskwalifikowani od leczenia (cecha N1 wg TNM). U osób z objawami sugerującymi przerzuty do kości wykonano scyntyografię układu kostnego i badania obrazowe celem ich wykluczenia (cecha M1 wg TNM). Analizowani chorzy byli w niskiej lub pośredniej grupie ryzyka wznowy wg NCCN (Tabela 2). Każdy pacjent przed leczeniem miał wykonane badanie laboratoryjne z uwzględnieniem: morfologii, glikemii, parametrów wątrobowych (transaminaza alaninowa, asparaginowa, bilirubina całkowita), funkcji nerek (kreatynina, mocznik, badanie ogólne moczu), elektrolitów: sód, potas, chlor, oraz fosfatazy zasadowej, PSA, antygen HBS, przeciwciał anty- HCV i układ krzepnięcia (APTT, INR). Po badaniu przedmiotowym i podmiotowym z badaniem DRE, analizie wyników badań dodatkowych oraz oceną możliwości osiągnięcia przez chorego pozycji terapeutycznej (litotomicznej – opis poniżej) i możliwość ewentualnej interferencji łuku łonowego chorzy byli kwalifikowani do zabiegu. Wszyscy chorzy z obu grup zostali zakwalifikowani do zabiegu w znieczuleniu ogólnym, przez specjalistę anestezjologii i intensywnej terapii i specjalistę chorób wewnętrznych.

Chorzy zostali poddani zabiegowi brachyterapii HDR lub LDR w terminie od czerwca 2008 roku do grudnia 2010. Kwalifikacją do leczenia były kryteria kliniczne. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy. Grupa LDR obejmuje chorych po brachyterapii LDR. Grupa HDR obejmuje chorych po brachyterapii HDR.

Grupa LDR – Grupa obejmowała 44 pacjentów, którzy byli leczeni radykalnie metodą samodzielnej brachyterapii LDR od grudnia 2008 do grudnia 2010 w Zakładzie Brachyterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Trzech pacjentów zostało wykluczonych z analizy gdyż ich obserwacja nie przebiegała w naszym centrum. Wszystkie analizy statystyczne uwzględniają 41 przypadki. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 64 lata. 22 chorych miało zaawansowanie T1c wg TNM, 13 – T2a, 3 - T2b i 3 - T2c. Wartość iPSA wynosiła od 3,3 ng/ml do 19,6 ng/ml. Stwierdzono w badaniach histopatologicznych ocenionych w skali Gleason 31 przypadków z ≤ 6 , 9 przypadków z Gleason 7, w jednym przypadku nie otrzymano wyniku w skali Gleason. Objętość gruczołu krokowego w tej grupie przed leczeniem wynosiła średnio 33,6 cm³. Grupa obejmowała 24 chorych z niskim ryzykiem wznowy i 17 z pośrednim ryzykiem. Leczenie antyandrogenowe (hormonoterapia) było włączone u 13 osób. U analizowanych chorych zastosowano brachyterapię LDR podając 144 Gy u 27 osób i 145 Gy u 14 pacjentów (dawka całkowita TD jako BED_{144-145Gy} = 155 Gy). Zamiana dawki całkowitej była efektem konsensusu zjazdu w Budapeszcie w 2009 (Nucletron Central Europe Users Meeting, Budapeszt, Węgry, 15-17 października 2009). Wszystkie cechy chorych zostały przedstawione w tabeli (Tabela 4).

Tabela 4 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych grupy LDR.

	n	Grupa LDR			Maksimum	SD
		Średnia	Mediana	Minimum		
Wiek [lata]	41	64,0	64	50	81	7,9
TNM						
T1c	22					
T2a	13					
T2b	2					
T2c	3					
b.d.	1					
Skala Gleason						
≤ 6	31					
7	9					
b.d.	1					
iPSA [ng/ml]	41	8,3	8	3	19,6	3,3
Grupa ryzyka						
niska	24					
pośrednia	17					
Hormonoterapia						
tak	13					
nie	28					
Objętość prostaty [cm ³]	41	33,6	35	17	62	10,6
PTV [cm ³]	41	31,8	31	11	59	10,3
D90 _{BED} Gy	41	178,4	180	101	205	18,3
V100 [%]	41	96,2	97	89	100	2,7
V200 [%]	41	31,0	32	11	46	7,7

Grupa HDR – Grupa obejmuje 57 pacjentów, którzy byli leczeni radykalnie metodą samodzielnej brachyterapii HDR od czerwca 2008 do grudnia 2010 roku w Zakładzie Brachyterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii. 4 chorych nie zgłosiło się na badania kontrolne w naszym Centrum, dlatego zostali wykluczeni z dalszej analizy. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 68 lata. 30 pacjentów miało zaawansowanie miejscowe T1c wg TNM, 15 miało T2a, 2 - T2b i 6 - T2c. Stężenie początkowe iPSA wynosiło od 1,53 ng/ml do 17,2 ng/ml. 46 pacjentów miało wyniki ≤ 6 w skali Gleason, a 5 wynik 7. Grupa obejmowała 37 chorych z niskim ryzykiem RGK i 16 z pośrednim ryzykiem. Objętości gruczołu krokowego w tej grupie przed leczeniem wynosiła średnio podobnie jak w grupie LDR 33,6 cm³. 20 pacjentów otrzymało leczenie hormonalne. U analizowanych chorych zastosowano brachyterapię HDR podając 3 frakcje po 15 Gy łącznie 45 Gy (dawka całkowita TD jako BED = 495 Gy) u 23 osób i 3 frakcje po 10,5 Gy łącznie 31,5 Gy (dawka całkowita TD jako BED = 252 Gy) u 29 pacjentów. Jeden pacjent otrzymał 2 frakcje po 15 Gy i jedną po 10,5 Gy (dawka

całkowita TD jako BED = 414 Gy). Zmiana frakcjonacji dawki wynika z konsensusu zjazdu w Budapeszcie w 2009 (Nucletron Central Europe Users Meeting, Budapeszt, Węgry, 15-17 października 2009). Wszystkie cechy badanych zostały przedstawione w tabeli (Tabela 5).

Tabela 5 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych grupy HDR.

	n	Grupa HDR			SD	
		Średnia	Mediana	Minimum		Maksimum
Wiek [lata]	53	67,8	69,0	51,0	78,0	7,0
TNM						
T1c	30					
T2a	15					
T2b	2					
T2c	6					
Skala Gleason						
≤ 6	46					
7	5					
b.d.	2					
iPSA [ng/ml]	53	7,4	7,1	1,5	17,2	2,9
Grupa						
niska	37					
pośrednia	16					
Hormonoterapia						
tak	20					
nie	33					
Objętość gruczołu [cm ³]	53	33,6	33,0	10,5	70,0	13,5
PTV [cm ³]	53	32,6	31,4	12,3	58,3	11,7
D90BED [Gy]	53	345,5	255,8	171,5	515,5	115,9
V100 [%]	53	88,2	88,3	76,3	101,0	3,6
V200 [%]	53	13,4	13,2	8,5	22,6	2,9

Procedura brachyterapii HDR i LDR gruczołu krokowego.

Przygotowanie do zabiegu brachyterapii HDR i LDR

Pacjent był przyjmowany dzień przed zabiegiem na oddział brachyterapii celem przygotowania do znieczulenia ogólnego i oczyszczenia jelit (roztwór wodny makrogoli i soli sodu i potasu (np. Fortrans) W dniu zabiegu pacjent miał wykonany wlew doodbytniczy i zakładany cewnik Foley'a do pęcherza moczowego.

Po premedykacji anestetycznej pacjent był transportowany do sali zabiegowej i układany na plecach z nogami odwiedzionymi w stawie biodrowym i zgiętymi pod kątem 90 stopni w stawach biodrowych i kolanowych (pozycja litotomiczna). Następnie pacjent był monitorowany i znieczulany przez anestezjologa. Pole operacyjne było dezynfekowane i

obkładane jałowymi chustami. Sonda doodbytnicza USG (TRUS) była pokryta jednorazową osłoną z płaszczem wodnym zamocowaną na specjalnym stojaku (tzw. steper) i wprowadzana do odbytnicy. Steper to specjalny stojak z regulacją wysokości i z systemem śrub metrycznych pozwalających na ruch głowicą USG o określoną odległość w płaszczyźnie poziomej tył przód i na boki oraz zmianę pochylenia głowicy i ruchów nią wokół własnej osi. Po analizie zakresów ruchów sondy w odbytnicy i analizie położenia gruczołu krokowego jego wielkości, przebiegu cewki moczowej i ściany odbytnicy była mocowana jałowa płytką nawigacyjną (ang. template) i dociskana do jałowego krocza pacjenta.

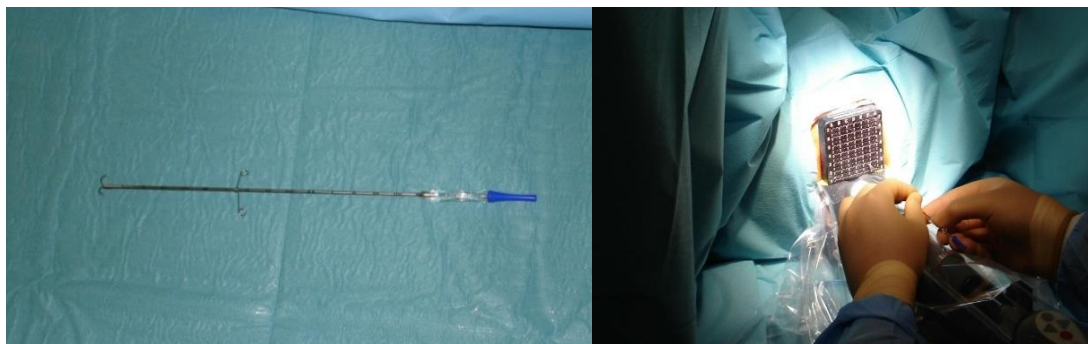
Przygotowanie do zabiegu i wstępne jego fazy przebiegają analogicznie w brachyterapii HDR i LDR, dalsze fazy i różnice opisano poniżej.

Brachyterapia LDR gruczołu krokowego

Brachyterapia LDR gruczołu krokowego w Wielkopolskim Centrum Onkologii była przeprowadzana z użyciem izotopu I^{125} o energii 28 keV i półczasie rozpadu 59,4 dnia. Ziarna promieniotwórcze były zamawiane z wyprzedzeniem dla pacjenta. Firma dostarczającą implanty otrzymywała informacje na temat wielkości gruczołu krokowego, zaawansowaniu chorego i planowanej dawce całkowitej. Implanty były dostarczane przez firmę Eckert & Ziegler BEBIG® (stranded seeds Isocord®) w kasecie opisanej dla określonego chorego, z opisaną aktywnością na dzień implantacji. Dystrybutor otrzymywał informacje o zaawansowaniu klinicznym, wielkości gruczołu krokowego, dacie zabiegu oraz planowanej dawce całkowitej i sam decydował o ilości dostarczonych ziaren.

Procedurę przeprowadzano na sali zabiegowej/operacyjnej o osłonowości takiej jak do stosowania fluoroskopii kilowoltarzewej. Płytką nawigacyjną stosowaną do brachyterapii LDR miała oznaczone otwory do wprowadzania aplikatorów z osią Y opisaną liczbowo 1-7 co 0,5 cm i osią X opisaną literowo „A” kolejna „a” następnie „B” i kolejna „b” i tak do G (Rycina 3 - zdjęcie prawe). Taka forma oznaczeń pozwalała na dokładne określenie każdego otworu np. B3 (duże B 3) lub e 2,5 (małe e 2,5). Pozycje na płytce były skalibrowane z pozycjami na monitorze aparatu USG i stacji planowania. Aparat USG zastosowany do zabiegu brachyterapii LDR to BK Medical Pro Focus 2202 zapatrzoney w głowicę 5- 12 MHz z możliwością automatycznego pobierania obrazów. Bardzo ważnym elementem zabiegu było unieruchomienie gruczołu krokowego, przez wprowadzenie w płat lewy i prawy tzw. harpunów. Harpuny stabilizujące były to prowadnice o wymiarach identycznych jak aplikatory do brachyterapii LDR, ale z możliwością wysunięcia i schowania kotwiczki mocującej na

szczytce oraz blokady ruchów na płycie stabilizacyjnej. Harpuna stabilizująca zajmowały dwa punkty w płycie nawigacyjnej, których nie można było użyć w trakcie zabiegu (Rycina 3 - zdjęcie lewe).



Rycina 3 Zabieg brachyterapii LDR. Na zdjęciu po lewej przedstawiono harpun stabilizujący z wyciągniętą kotwiczką na końcu i sprężynką blokującą po środku. Po prawej przedstawiono moment wprowadzania harpuna stabilizującego do mięszu gruczołu krokowego pod kontrolą USG.

Następnie zbierano obrazy ultrasonograficzne w sposób automatyczny z przekrojów strzałkowych z marginesem górnym, dolnym, bocznym minimum 1 cm i dokonywano trójwymiarowej rekonstrukcji obszaru leczonego w systemie planowania (Sonographic Planning of Oncology Treatment – SPOT Pro 3.1). Trójwymiarowa rekonstrukcja (tzw. bryła) pozwalała na analizę obrazu we wszystkich płaszczyznach w stacji planowania. Lekarz radioterapeuta onkologiczny konturował obszar tarczowy (gruczoł krokowy) oraz narządy krytyczne (cewkę moczową, odbytnicę) w systemie planowania. Fizyk medyczny z użyciem systemu planowania leczenia przeprowadzał wstępny rozkładu implantów w gruczole krokowym oraz koniecznych do ich umieszczenia aplikatorów na podstawie otrzymanych konturów CTV i OAR (pre-planing). Następnie fizyk przedstawiał wstępny DVH (dose volume histogram) lekarzowi radioterapeucie onkologicznemu, który analizował plan leczenia pod względem zgodności z dawkami tolerancji na narządy krytyczne, dawek zalecanych na obszar CTV – DVC (ang. dose volume constraints) oraz planowany rozkład implantów w gruczole. Po zaakceptowaniu wstępnego planu leczenia przekazywano listę z ilością implantów w poszczególnych aplikatorach do pielęgniarki zabiegowej. Pielęgniarka w jałowy i bezdotykowy sposób umieszczała implanty z kasety zbiorczej w aplikatorach (ang. fiducial needles) z użyciem specjalnego podajnika. Załadowane aplikatory były przenoszone na stół zabiegowy w odpowiednio opisanym transporterze. Zastosowanie półautomatycznego podajnika do bezdotykowego umieszczenia określonej ilości implantów w aplikatorach zapewniało bardzo wysoki poziom ochrony radiologicznej personelu. Lekarz kierując się obrazem referencyjnym

(obraz z najszerzym wymiarem prostaty) wprowadzał aplikatory do gruczołu krokowego od przodu (brzusnie) i do tyłu (grzbietowo) z użyciem przygotowanych i załadowanych aplikatorów (igieł z załadowanymi implantami stałymi). Aplikacja przebiegała w porozumieniu i zaleceniami fizyka (określona pozycja na płycie nawigacyjnej i głębokość złożenia ziarna) pod kontrolą obrazu USG w płaszczyźnie horyzontalnej i strzałkowej. W przypadku konieczności umieszczania ziaren w okolicy podstawy i szczytu gruczołu krokowego w tym samym punkcie nawigacyjnym konieczne było złożenie ziaren najpierw w okolicy podstawy (dogłowowo), a następnie ponowne załadowanie już wbitego w gruczoł aplikatora i złożenie ziaren w szczycie (doogonowo). W trakcie wprowadzania aplikatorów w szczególności należało uważać na cewkę moczową, ponieważ znajdowała się w CTV. Stosowane były 2 metody wprowadzania aplikatorów. Pierwotnie umieszczano wszystkie aplikatory w gruczole krokowym (tzw. jeż), następnie usuwano je po kolei zostawiając ziarna. Druga metoda polegała na wprowadzaniu pojedynczo każdego aplikatora. Przewaga tej metody polegała na lepszej wizualizacji procedury, gdyż nie było artefaktów spowodowanych obecnością innych aplikatorów w miększu gruczołu. Fizyk medyczny w trakcie wprowadzania implantów weryfikował ich rzeczywiste położenie względem wcześniej zdefiniowanych obszarów w systemie planowania i dokonywał weryfikacji rozkładu dawki w czasie rzeczywistym (real-time planning) (Rycina 4).



Rycina 4 Zabieg brachyterapii LDR. Po lewej na zdjęciu moment wprowadzania implantów stałych do miększu gruczołu krokowego. Po prawej widok stacji planowania w trakcie zabiegu.

Po pokryciu izodozą referencyjną gruczołu krokowego z uwzględnieniem zalecanych dawek na narządy krytyczne (OAR) fizyk przedstawiał ostateczny DVH celem zatwierdzenia planu leczenia z zgodnie z DVC (Tabela 6). Planowana dawka całkowita wynosiła 145/144 Gy na CTV, czyli gruczoł krokowy. Po zakończeniu procedury wybudzano pacjenta ewentualnie uciskano krocę w przypadku krwawienia. Następnie przewożono pacjenta na sale

obserwacyjną. Czas zabiegu wynosił od 90 – 120 min. Po zabiegu było wykonywane zdjęcie RTG lub skopia miednicy mniejszej celem przeliczenia założonych implantów w gruczole krokowym. Po zabiegu w razie potrzeby kontrolowano salę zabiegową licznikiem Geigera-Müllera celem wykluczania ewentualnego zagubienia źródła. Dzień po zabiegu wykonywana była tomografia komputerowa miednicy mniejszej pacjenta celem weryfikacji dozymetrycznej napromieniania, następnie po miesiącu i po 3 miesiącach.

Tabela 6 Przyjęte wartości dawek ograniczających (DVC) w brachyterapii LDR gruczołu krokowego w Wielkopolskim Centrum Onkologii.

CTV Gruczoł krokowy	OAR Cewka moczowa	OAR Odbytnica
D ₉₀ > 90% D _{max} możliwie najniższa	D _{mean} < 150 % D _{max} możliwie najniższa	D ₁₀₀ < 0 % D _{max} najniższa możliwa

Brachyterapia HDR gruczołu krokowego

Procedura brachyterapii HDR przeprowadzana była na sali zabiegowej ze źródłem HDR o osłonowości odpowiedniej dla bunkra HDR (pełna osłonowość radiacyjna) z możliwością obserwacji pacjenta i monitorowania funkcji życiowych ze sterowni.

Płytką nawigacyjną do brachyterapii HDR była opisana w podobny sposób jak do brachyterapii LDR, ale zawierała większe otwory i miała możliwość blokady aplikatorów. Pozycje na płycie były skalibrowane z pozycjami na monitorze aparatu USG i stacji planowania leczenia. Aparatem USG używany do zabiegu brachyterapii HDR był BK Medical Pro Focus 2202 z dwupłaszczyznową głowicą endorektalną 5-12 MHz. Obrazy ultrasonograficzne były manualnie zbierane co 1 mm w płaszczyźnie horyzontalnej. Gruczoł krokowy i narządy krytyczne były trójwymiarowo rekonstruowane w systemie planowania Oncentra Prostate® v3.2 z marginesem górnym i dolnym minimum 1 cm. Trójwymiarowa rekonstrukcja (tzw. bryła) pozwalała na analizę obrazu we wszystkich płaszczyznach. Lekarz radioterapeuta onkologiczny konturował obszar tarczowy (gruczoł krokowy) oraz narządy krytyczne (cewkę moczową, odbytnicę) w systemie planowania. Następnie fizyk medyczny analizował otrzymane kontury CTV i OAR w systemie planowania leczenia i dokonywał wstępnego rozkładu aplikatorów (Nucletron® Round Point Needle 1.9 mm x 200 mm - igły metalowe z mandrynem) w obszarze CTV (pre-planing). Po zaakceptowaniu przez radioterapeutę wstępnego wirtualnego rozmieszczenia aplikatorów w systemie planowania następował proces aplikacji według pozycji na płycie nawigacyjnej. Najpierw na obrazie referencyjnym wkłuwane

były w lewy i prawy płat gruczołu krokowego w centrum strefy obwodowej po jednym aplikatorze, by zapobiegać ewentualnej rotacji gruczołu w trakcie aplikacji pozostałych igieł. Wprowadzanie aplikatorów przebiegało podobnie jak w procedurze brachyterapii LDR w porozumieniu i zaleceniami fizyka medycznego (określona pozycja w płytce nawigacyjnej) i analizujących ich pozycję za pomocą sondy USG. Po aplikacji odpowiedniej ilości aplikatorów (zalecane > 13 aplikatorów [77]) weryfikowano ich położenie za pomocą sondy USG w płaszczyźnie strzałkowej i horyzontalnej. Kolejnym etapem była blokada igieł w płytce nawigacyjnej i ponowna akwizycja obrazów USG z utworzeniem trójwymiarowej rekonstrukcji obszaru leczonego. Radioterapeuta konturował gruczoł krokowy oraz narządy krytyczne w stacji planowania. Obrysowanie obszarów CTV i OAR było znacznie trudniejsze ze względu na artefakty wynikające z obecności metalowych aplikatorów. Czasami konieczne było podanie kontrastu do cewki moczowej celem określenia jej przebiegu. Fizyk medyczny rekonstruował układ aplikatorów w gruczole krokowym w stacji planowania. Głębokość wkłucia igieł była obliczana z pomiaru części poza pacjentem. Po odtworzeniu układu igieł względem OAR i CTV na obrazach USG w stacji planowania przeprowadzono optymalizację (ślepa odwrotna optymalizacja) według zalecanych dawek referencyjnych na CTV i dawek tolerancji na OAR (Tabela 7). Obliczenia były dokonywane automatycznie przez system planowania leczenia w trakcie zabiegu (ang. real time plannig). Wynikiem optymalizacji było wygenerowanie kilkunastu planów leczenia. Lekarz wraz z fizykiem medycznym oceniał plany leczenia w postaci histogramów (DVH), danych tabelarycznych i wybierał ten, który był najbliższy kryteriom w DVC (Tabela 7). W przypadku braku odpowiedniego planu konieczne było dokucie kolejnych igieł w krytycznych obszarach lub powtórne założenie aplikatorów uwzględniając problemy wynikające z wygenerowanych planów leczenia. Po wybraniu odpowiedniego planu leczenia był on przekazywany do aparatu terapeutycznego microSelectron®HDR (NucletronBV, Veenendaal, Netherlands), zawierający izotop Irydu 192. Plan leczenia zawierał informacje o miejscach (dwell position) i czas postoju źródła (dwell time) w odpowiednich aplikatorach.

Następnie zespół opuszczał bunkier na czas napromieniania na ok. 10-25 min, obserwując i monitorując stan pacjenta ze sterowni. Po napromienianiu usuwano igły, uciskano krocze celem zatrzymania ewentualnego krwawienia, wybudzano pacjenta, a następnie przewożono go na sale obserwacyjną. Czas zabiegu wynosił od 90 – 120 min. U przedstawionych chorych zastosowano samodzielną brachyterapię HDR podając 3 frakcje po 15 Gy lub 10,5 Gy łącznie odpowiednio 45 Gy , 31,5 Gy.

Tabela 7 Przyjęte wartości dawek ograniczających (DVC) w brachyterapii HDR gruczołu krokowego w Wielkopolskim Centrum Onkologii

CTV Gruczoł krokowy	OAR Cewka moczowa	OAR Odbytlica
D ₉₀ > 90% V ₂₀₀ < 15% D _{max} możliwie najniższa	D ₁₀ < 125 % D _{max} < 160%	D ₁₀ < 65 % D _{max} < 85%

Obserwacja po leczeniu – czynniki kliniczne.

Po zabiegu brachyterapii pacjenci byli kontrolowani w Poradni Zakładu Brachyterapii. Pacjent zgłaszał się po miesiącu po zabiegu, a kolejne wizyty wyznaczane były, co 3 miesiące do 2 lat obserwacji i następnie, co 6 miesięcy. W trakcie wizyty kontrolnej pacjent był badany podmiotowo, przedmiotowo i miał wykonywane badanie krwi z określeniem stężenia PSA. W pojedynczych przypadkach pacjenci dostarczali wyniki PSA z rejonowych laboratoriów analitycznych. W trakcie obserwacji chorych wszystkie odbiegające od normy wyniki PSA i objawy niepokojące były weryfikowane badaniami dodatkowymi (TRUS, badanie MRI miednicy, scyntygrafia kości). Wszystkie wyniki laboratoryjne i badań dodatkowych wykonane w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii są zarchiwizowane w systemie komputerowym i w formie papierowej skąd zostały pobrane w celu przeprowadzenia tej pracy.

Pozyskanie danych z historii choroby opierało się na dostępie elektronicznym, a w przypadku braku dostatecznej informacji weryfikacja danych przez analizę wersji papierowych historii choroby. W żadnym przypadku nie kontaktowano się z pacjentem celem uzupełnienia danych.

Zestawienie danych klinicznych analizowanych w pracy:

- **Wiek** – wiek chorego w latach w momencie zabiegu
- **TNM** – zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM z 2002 roku
- **Skala Gleason** - wynik histopatologiczny w skali Gleason
- **iPSA** – najwyższe stężenie PSA u chorego przed leczeniem
- **Grupa ryzyka** – grupa ryzyka wznowy nowotworu wg NCCN

- **Objętość gruczołu krokowego** – otrzymana z wyniku obrazowania radiologicznego
- **Hormonoterapia** – jakakolwiek forma leczenia antyandrogenowego u chorego
- **Długość czasu obserwacji** - czas w latach od momentu zabiegu do ostatniej kontroli
- Ocena zmienności stężenia PSA:
 - **Prawidłowy okres obserwacji (Norma)** – bez wzrostu stężenia PSA w okresie obserwacji
 - **PSA Bounce** – wzrost stężenia PSA ponad 0,2 ng/ml ponad nadir PSA, następnie powrót do stężenia z przed wzrostu
 - **wznowa biochemiczna (BF)** – wzrost stężenia o PSA 2 ng/ml ponad nadir PSA
 - **wznowa kliniczna (CF)** – wyniki badań dodatkowych świadczących o chorobie rozsianej lub wznowie miejscowej
- **Amplituda wzrostu PSA** – wysokość wzrostu stężenia PSA w surowicy krwi pacjenta. W przypadku zaobserwowania wznowy biochemicznej pierwszy wzrost stężenia > 2 ng/ml + nadir PSA; w przypadku PSA Bounce - najwyższy pomiar w trakcie całego trwania wahania; w przypadku wznowy klinicznej - stężenie PSA w momencie rozpoznania wznowy. Wartość amplitudy była obliczana następująco.

Maksymalne stężenie PSA – nadir PSA = Amplituda wzrostu PSA

- **Czas do wzrostu PSA** – czas do pierwszego pomiaru spełniającego kryterium PSA Bounce zakończony obserwacją PSA Bounce, wznowy biochemicznej lub wznowy klinicznej
- **Nadir PSA** – najniższe stężenie PSA u chorego w trakcie obserwacji
- **Czas do nadir PSA** – czas w latach od momentu zabiegu do obserwacji nadir PSA

Przedstawione parametry były zapisywane lub kodowane liczbowo w arkuszu kalkulacyjnym (MS Excel). Wartości PSA były analizowane a następnie oceniano wystąpienie wznowy biochemicznej na podstawie definicji „Phoenix” nadir PSA + 2 ng/ml. Zjawisko PSA Bounce było obserwowane wtedy, gdy wzrost PSA 0,2 ng/ml + nadir PSA następnie powrót do wartości

z przed wzrostu. Obserwacja zdarzeń wznowy PSA Bounce była dokonywana przez badającego po analizie stężeń PSA i wyników badań dodatkowych z historii choroby.

Dawki i parametry fizyczne

Optymalizacja planów leczenia przebiegła automatycznie w stacjach planowania. Lekarz po optymalizacji otrzymywał plan leczenia, który analizował wspólnie z fizykiem medycznym zgodnie z parametrami z DVC (Tabela 6, Tabela 7). W planie leczenia znajdowały się parametry dotyczące narządów ryzyka i PTV, w tej pracy analizujemy tylko parametry dozymetryczne, które dotyczyły gruczołu krokowego (PTV). Dane z planów leczenia były pobierane z archiwum Zakładu Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, a następnie wprowadzane do arkusza kalkulacyjnego. Analizie poddano:

- **PTV [cm³]** – objętość leczona
- **D90 [%]** – dawka w 90% objętości leczonej
- **D90_{BED} [Gy]** – dawka w 90 % objętości leczonej wyrażono jako biologiczny ekwiwalent dawki (BED)
- **V100 [%]** – objętość PTV pokryta izodozą referencyjną 100%
- **V200 [%]** – objętość PTV pokryta izodozą 200%

W tej pracy przeanalizowano plany leczenia z zastosowaniem brachyterapii HDR i LDR, które mają różną moc dawki, energię promieniowania, oraz deponują dawkę w różnym przedziale czasu. Leczenie charakteryzowało się innym rozkładem izodoz wewnątrz gruczołu krokowego. Konsekwencją tego faktu był brak możliwości porównania parametrów objętościowych (V100, V200) charakteryzujących plany leczenia między grupą LDR i HDR. Porównać parametry objętościowo można było tylko wewnątrz grupy HDR lub LDR (między podgrupami HDR lub LDR). Pomiędzy grupami LDR i HDR można porównać tylko zmienną PTV i D90_{BED} (obliczoną poniżej). Jednakże konieczne było zastosowanie ekwiwalentu dawki w celu porównania planów leczenia. Zastosowano BED (Biological Equivalent Dose) w celu przeliczenia dawek dla odpowiednich form leczenia [52].

Wartość BED w brachyterapii HDR obliczono ze wzoru:

$$\mathbf{BED_{HDR} = TD(1+d/ \alpha/\beta)} \text{ [52]}$$

TD – total dose - dawka całkowita w technice HDR to 45 Gy lub 31,5 Gy

d - dawka frakcyjna w pracy 15 Gy lub 10,5 Gy

α/β – współczynnik charakteryzujący wrażliwość tkanki na napromienianie przyjęto $\alpha/\beta = 1,5$ Gy [53]

Obliczenia BED dla brachyterapii HDR dla frakcjonacji 3 x 15 Gy

$$\mathbf{BED_{HDR\ 3x15Gy} = 45Gy * (1 + 15Gy / 1,5Gy) = 495 Gy}$$

Obliczenia BED dla brachyterapii HDR dla frakcjonacji 3 x 10,5 Gy.

$$\mathbf{BED_{3x10,5Gy} = 31,5Gy * (1 + 10,5 Gy) = 252 Gy}$$

Jeden pacjent był leczony w trakcie zmiany schematu leczenia i otrzymał dwie frakcje po 15 Gy i jedną 10,5 Gy ($BED_{2x15Gy + 10,5Gy} = 330 Gy$)

Obliczenie BED w brachyterapii LDR było bardziej rozbudowane, ponieważ konieczne było uwzględnienie zmieniającej się mocy dawki w trakcie leczenia. Ten wpływ w leczeniu HDR mógł być pominięty ze względu na krótki czas leczenia. Dodatkowo konieczne było uwzględnienie zjawiska naprawy uszkodzeń DNA zachodzącego w tkance trakcie leczenia.

Zastosowano wzór uwzględniający te parametry:

$$\mathbf{BED_{LDR} = (R_0/\lambda)(1 + [R_0/(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)])} \text{ [78]}$$

Gdzie

R_0 – wyjściowa moc źródła $R_0 = D90 * \lambda$ [78]

λ – stała rozpadu źródła gdzie $\lambda = 0,693 / T_{1/2}$ [78]

μ - stała naprawy tkanki gdzie $\mu = 0,693 / t_{1/2}$ [78]

gdzie

$T_{1/2}$ – czas półrozpadu źródła = 60 dni [78]

$t_{1/2}$ - czas naprawy tkanki = 1 godzina [78]

α/β – współczynnik charakteryzujący wrażliwość tkanki na napromienianie przyjęto $\alpha/\beta = 1,5$ Gy [53]

Obliczono BED dla dawki 144 Gy

$$\mathbf{BED_{LDR144Gy} = 155Gy}$$

Obliczono BED dla dawki 145 Gy

$$\mathbf{BED_{LDR145Gy} = 155Gy}$$

Po obliczeniu wartości BED dla brachyterapii LDR i HDR, wprowadzono parametr $D90_{BED}$ dla brachyterapii HDR i LDR.

$$\mathbf{D90_{BED} = D90 * BED}$$

Analiza statystyczna

Przedstawione dane poddano analizie statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Statistica 8.0 PL (Statsoft®), który umożliwia pobranie danych bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego MS Excel. W części analiz konieczne było zastosowanie testu Fisher-Freeman-Halton, który był dostępny w programie Cytel Studio Version 10.0 (Cytel Inc.).

Porównanie grupy LDR i HDR

W pierwszym etapie określono skalę, w jakich opisane były przedstawione parametry i przeprowadzono statystkę opisową w grupie LDR i HDR (Tabela 8). Ustalono poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla wszystkich analiz. Rozpoczęto od badania zmiennych w skali interwałowej; jeśli nie było w zbiorze rozkładu normalnego badanego za pomocą testu Lilliefors'a, Kołmogorowa-Smirnowa i Shapiro-Wilka to przesuwano dane do testów dla skali porządkowej.

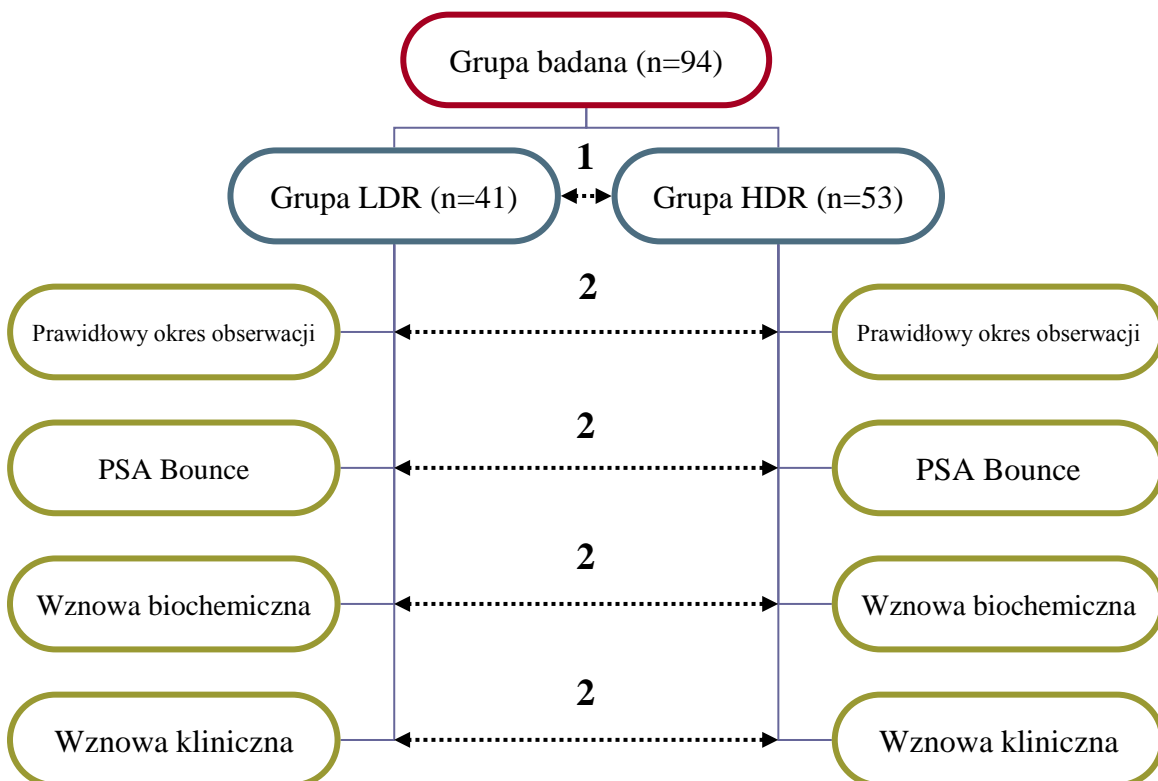
Tabela 8 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych zebranych z historii chorób i planów leczenia analizowanych pacjentów z przyporządkowanymi skalami opisowymi.

PARAMETR [JEDNOSTKA]	SKALA OPISOWA
WIEK [LATA]	Interwałowa
TNM	Porządkowa
SKALA GLEASON [PUNKTY]	Porządkowa
IPSA [NG/ML]	Interwałowa
GRUPY RYZYKA [NISKA, ŚREDNIA, WYSOKA]	Nominalna
OBJĘTOŚCIĄ GRUCZOŁU KROKOWEGO [CM³]	Interwałowa
HORMONOTERAPIA [TAK/NIE]	Nominalna
DŁUGOŚC OBSERWACJ [LATA]	Interwałowa
OCENA ZMIENNOŚCI STĘŻENIA PSA	Nominalna
AMPLITUDA WZROSTU [NG/ML]	Interwałowa
CZAS WZROSTU PSA [MIESIĄCE]	Interwałowa
NADIR PSA [NG/ML]	Interwałowa
CZAS DO NADIR [MIESIĄCE]	Interwałowa
PTV [CM³]	Interwałowa
D90 BED [GY] / D90[%]	Interwałowa
V100 [%]	Interwałowa
V200 [%]	Interwałowa

Porównano ze sobą całą grupę LDR i HDR stosując testy t dla parametrów w skali interwałowej, które miały rozkład normalny. Test t ma na celu porównać średnie arytmetyczne badanych parametrów. Pozostałe czynniki ze skali interwałowej bez rozkładu normalnego i porządkowej porównano testem Manna-Whitneya. Dla skali nominalnej użyto test Chi²

Pearsona, χ^2 z poprawką Yatesa, test Fishera i Fisher-Freeman-Halton (Analiza 1, Rycina 5).

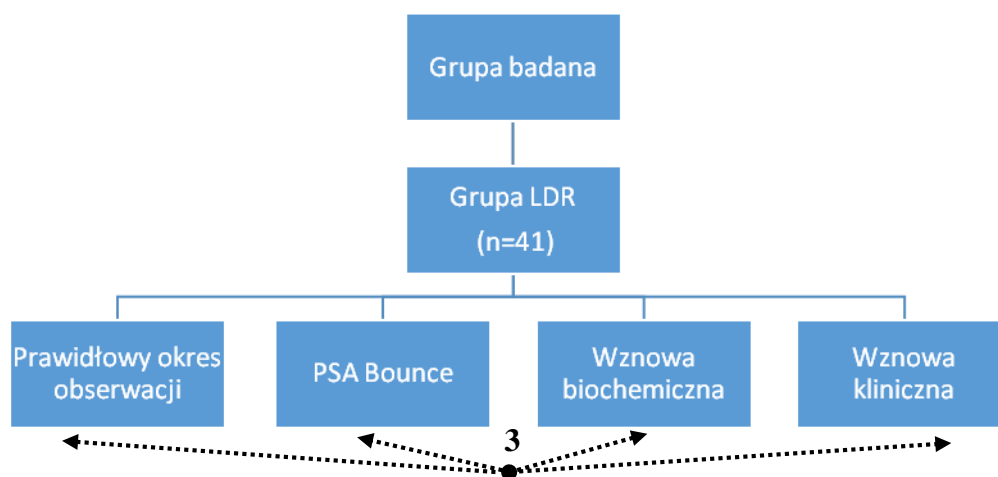
W drugim etapie pracy podzielono grupę LDR na podgrupy. Wyznaczono 4 podgrupy na podstawie zmiennej ocena zmienności stężenia PSA. Pierwsza podgrupa (LDR_Norma) składała się z chorych, u których w trakcie obserwacji nie zaobserwowano żadnych wahań stężenia PSA. Druga podgrupa (LDR_Bounce) byli to chorzy, którzy mieli zaobserwowane zjawisko PSA Bounce. Trzecia podgrupa (LDR_BF) byli to chorzy, którzy spełniali kryteria wznowy biochemicznej. Czwarta podgrupa (LDR_CF) to chorzy, u których zaobserwowano wznowę kliniczną. Następnie taki sam proces przeprowadzono w grupie HDR tworząc odpowiednio, podgrupę HDR_Norma, HDR_Bounce, HDR_BF, HDR_CF. Rozpoczęto od badania zmiennych w skali interwałowej, a jeśli nie było rozkładu normalnego w zmiennych w podgrupach to przesuвано je do testów z skali porządkowej. Porównano ze sobą odpowiednie podgrupy LDR_Norma z HDR_Norma, LDR_Bounce z HDR_Bounce i tak dla każdej podgrupy (Analiza 2, Rycina 5). Zastosowano testy t dla parametrów w skali interwałowej, które miały rozkład normalny. Pozostałe czynniki ze skali interwałowej i porządkowej porównano testem Manna-Whitneya. Dla skali nominalnej użyto test χ^2 Pearsona i test Fisher-Freeman-Halton (Rycina 5).



Rycina 5 Schemat analizy statystycznej w przeprowadzonym badaniu. 1 – analiza między grupą LDR i HDR. 2 – analiza między odpowiednimi podgrupami grup LDR i HDR

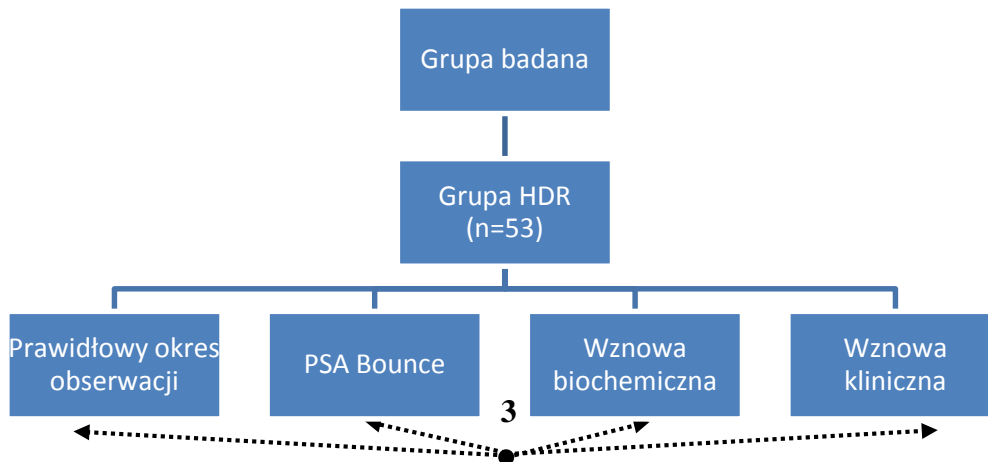
Porównanie podgrup grupy LDR i HDR

Przeprowadzono analizę podgrup chorych z prawidłowym okresem obserwacji (LDR_Norma), z PSA Bounce (LDR_Bounce), wznową biochemiczną (LDR_BF) i kliniczną (LDR_CF) w grupie LDR. W trakcie analizy zmiennych w grupie w skali interwałowej (Tabela 8), przeprowadzono test normalności rozkładu zmiennych. Analogiczny proces przeprowadzono dla czynników fizycznych PTV, D90, V100, V200. Analizy będą przeprowadzane wewnątrz grupy LDR i z tego względu możemy użyć dozymetryczne parametry objętościowe V100 i V200. W przypadku rozkładu normalnego przeprowadzono test Levene'a o jednorodności wariancji w badanych podgrupach, jeżeli wariancje były równe przeprowadzono test ANOVA. W przypadku braku rozkładu normalnego lub jednorodności wariancji analizowano zmienne testem Kurskale-Wallis'a. W przypadku rozkładu normalnego zmiennych interwałowych, podzielono chorych w podgrupach na powyżej średniej wartości dla zmiennej lub poniżej i równej wartości średniej. W przypadku braku rozkładu normalnego podzielono chorych w podgrupach na powyżej lub poniżej równych wartości mediany. Przygotowane dane przeanalizowano z użyciem testu Fisher- Freeman-Halton, lub jeżeli liczebność grupy pozwalała testem χ^2 Pearsona. Schemat analizy podgrup grupy LDR został przedstawiony na schemacie (Rycina 6).



Rycina 6 Schemat analizy statystycznej (strzałki kropkowane) między podgrupami grupy LDR

W analizie podgrup grupy HDR przeprowadzono analogiczny schemat porównania oraz podziału zmiennych. Analiza została przedstawiona na schemacie (Rycina 7).



Rycina 7 Schemat analizy statystycznej nr 3 (strzałki kropkowane) między podgrupami grupy HDR

Wyniki

Przebieg obserwacji chorych

Obserwacja chorych w grupie LDR

Pacjenci w grupie LDR byli obserwowani średnio ponad 3 lata w schemacie przedstawionym w rozdziale „Materiał i metodyka pracy”. Najkrócej obserwowany był chory przez okres 1,4 roku, a najdłużej 4,2. Pacjenci osiągnęli stężenie nadir PSA średnio po okresie 23,7 miesiąca (zakres od 1 do 48), a stężenie nadir PSA wynosiła średnio 0,5 ng/ml (0,003 – 6,9). W badanej grupie 23 pacjentów miało przebieg obserwacji bez istotnych wzrostów stężenia PSA (Norma). U 11 pacjentów zaobserwowano zjawisko PSA Bounce stosując kryterium nadir + 0,2 ng/ml. Wznowę biochemiczną zaobserwowano u 6 chorych stosując kryterium z Phoenix czyli nadir + 2,0 ng/ml. U jednego pacjenta zaobserwowano wznowę kliniczną w postaci przerzutów odległych. U pacjentów u których wystąpił istotny wzrost PSA (chorzy z Bounce, BF, CF), wartość amplitudy wzrostu stężenia PSA [ng/ml] wynosiła średnio 1,7 ng/ml (0,2-6,6). Amplituda wzrostu PSA była określana przez odjęcie od nadir PSA najwyższego stężenia PSA, w trakcie zdarzenia PSA Bounce, lub w momencie rozpoznania wznowy biochemicznej i klinicznej. Pierwszy wzrost stężenia PSA zakończonych obserwacją PSA Bounce, wznowy biochemicznej lub klinicznej występował średnio po 19 miesiącach (zakres 12 - 30). Wszystkie dane zostały przedstawione w tabeli (Tabela 9).

Tabela 9 Zestawienie wyników obserwacji grupy LDR.

	Grupa LDR					
	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
Długość obserwacji [lata]	41	3,1	3,2	1,4	4,2	0,7
nadir PSA [ng/ml]	41	0,5	0,2	0,003	6,9	1,1
czas do nadir [miesiące]	41	23,7	24,0	1,0	48,0	14,1
Przebieg obserwacji						
Norma	23					
PSA Bounce	11					
BF	6					
CF	1					
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	18	1,7	0,7	0,2	6,6	1,7
Czas do wzrostu PSA	18	19,2	21,0	12,0	30,0	6,3

Obserwacja chorych w grupie HDR

Pacjenci w grupie HDR byli obserwowani średnio ponad 2,8 lata w schemacie jak w grupie LDR. Najkrócej obserwowany chory był przez okres 1,2 roku, a najdłużej 4,9 lat. Pacjenci osiągnęli wartość nadir PSA po 19 miesiącach (1-48), a wartość nadir PSA wynosiła średnio 0,2 ng/ml (0,003 – 1,6). W badanej grupie 35 pacjentów miało przebieg obserwacji bez wzrostów stężenia PSA. U 12 pacjentów zaobserwowano zjawisko PSA Bounce. Wznowę biochemiczną zaobserwowano u 4 chorych stosując kryterium z Phoenix. U dwóch pacjentów zaobserwowano wznowę kliniczną, u jednego w postaci przerzutów odległych, a w drugim przypadku, jako podejrzenie wznowy miejscowej w badaniu MRI bez potwierdzenia histopatologicznego. U pacjentów u których wystąpił istotny wzrost PSA (chorzy z PSA Bounce, BF, CF), wartość amplitudy wzrostu średnio wynosiła 1,7 ng/ml (0,2-6,6). Pierwszy istotny wzrost PSA (>0,2 ng/ml) u chorych z PSA Bounce, wznową biochemiczną i kliniczną występował średnio po 17 miesiącach (12 - 48). Wszystkie dane zostały przedstawione poniżej (Tabela 10).

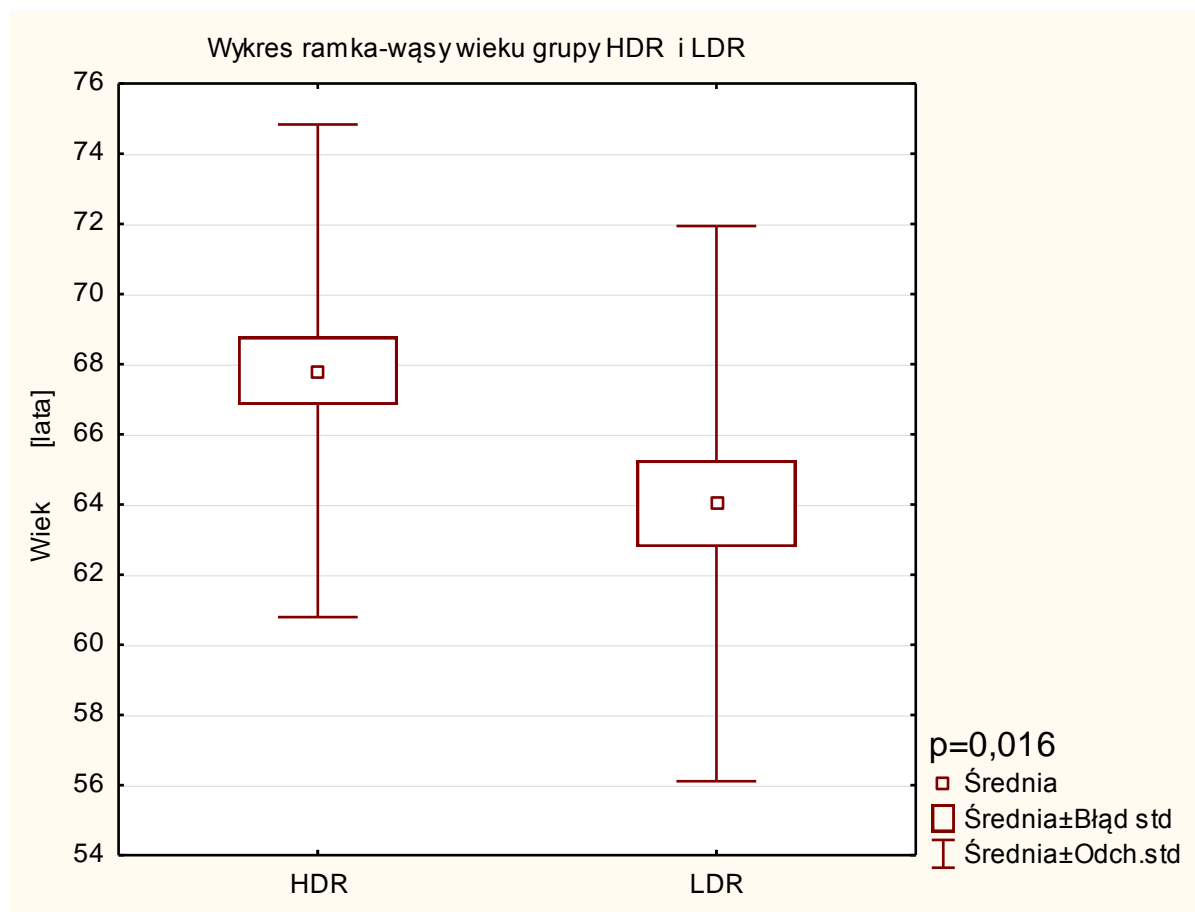
Tabela 10 Zestawienie danych z obserwacji grupy HDR

	Grupa HDR					
	n	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
Długość obserwacji [lata]	53	2,8	2,8	1,2	4,9	0,8
nadir PSA [ng/ml]	53	0,2	0,1	0,003	1,6	0,4
czas do nadir [miesiące]	53	19,5	18,0	1,0	48,0	14,9
Przebieg obserwacji						
Norma	35					
Bounce	12					
BF	4					
CF	2					
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	18	1,3	0,9	0,2	4,9	1,2
Czas do wzrostu PSA	18	17,0	12,0	3,0	48,0	12,5

Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grupy LDR i HDR

Zabrane dane kliniczne przed leczeniem i w trakcie obserwacji oraz dane dozymetryczne z planów leczenia chorych zostały ze sobą zestawione i porównane. Wartości V100 i V200 nie zostały ze sobą porównane zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale „Materiał i metodyka pracy”. Wiek pacjentów w grupie HDR i LDR był od siebie istotnie różny. Różnice określono w teście t dla prób niepowiązanych z istotnością $p=0,016$. Średnia wieku grupy LDR

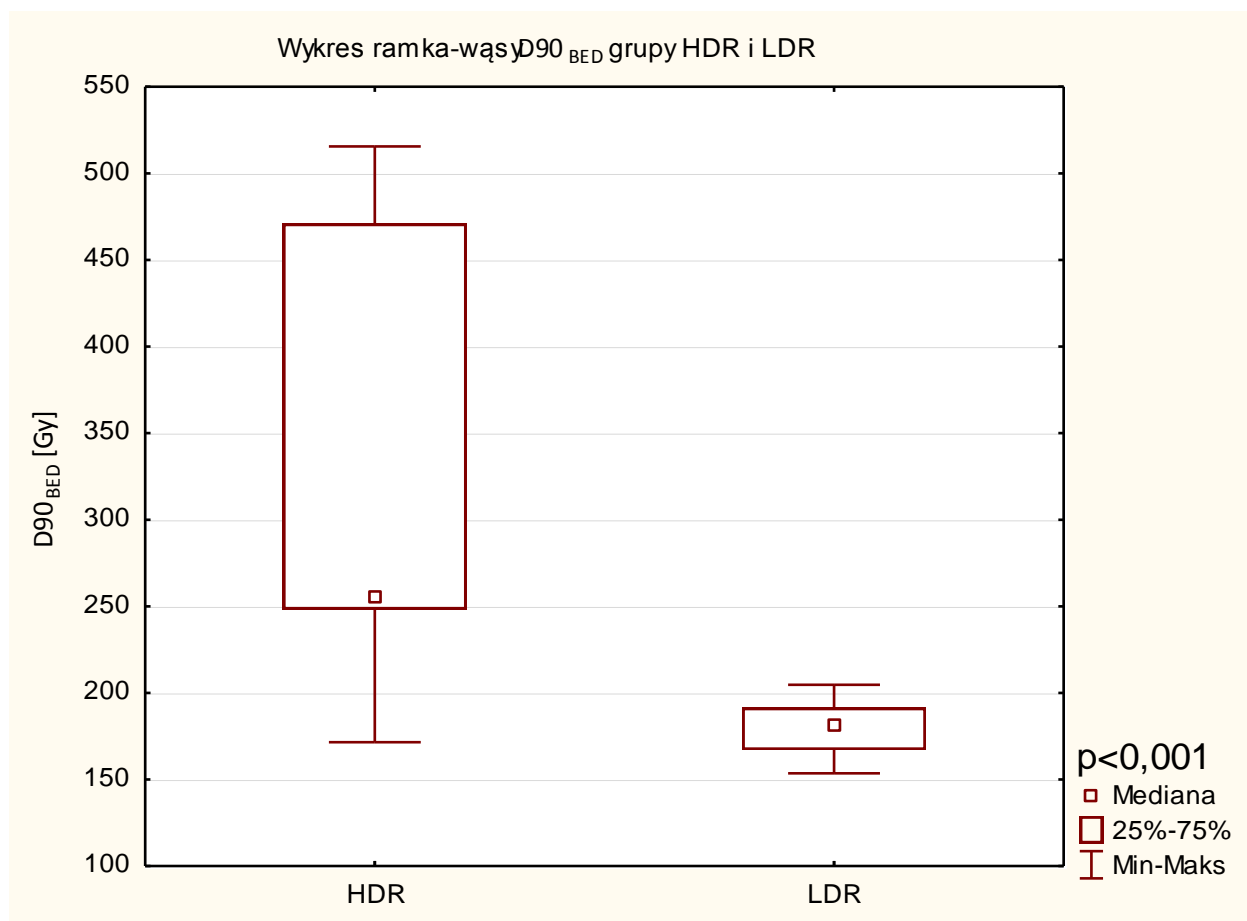
wyniosła wieku 64 lata, a grupy HDR była istotnie wyższa i wynosiła 67,8 lat (Rycina 8 i Tabela 11).



Rycina 8 Wykres typu ramka-wąsy wieku pacjentów w grupie LDR i HDR. Różnica wieku jest istotnie różna w teście t $p=0,016$.

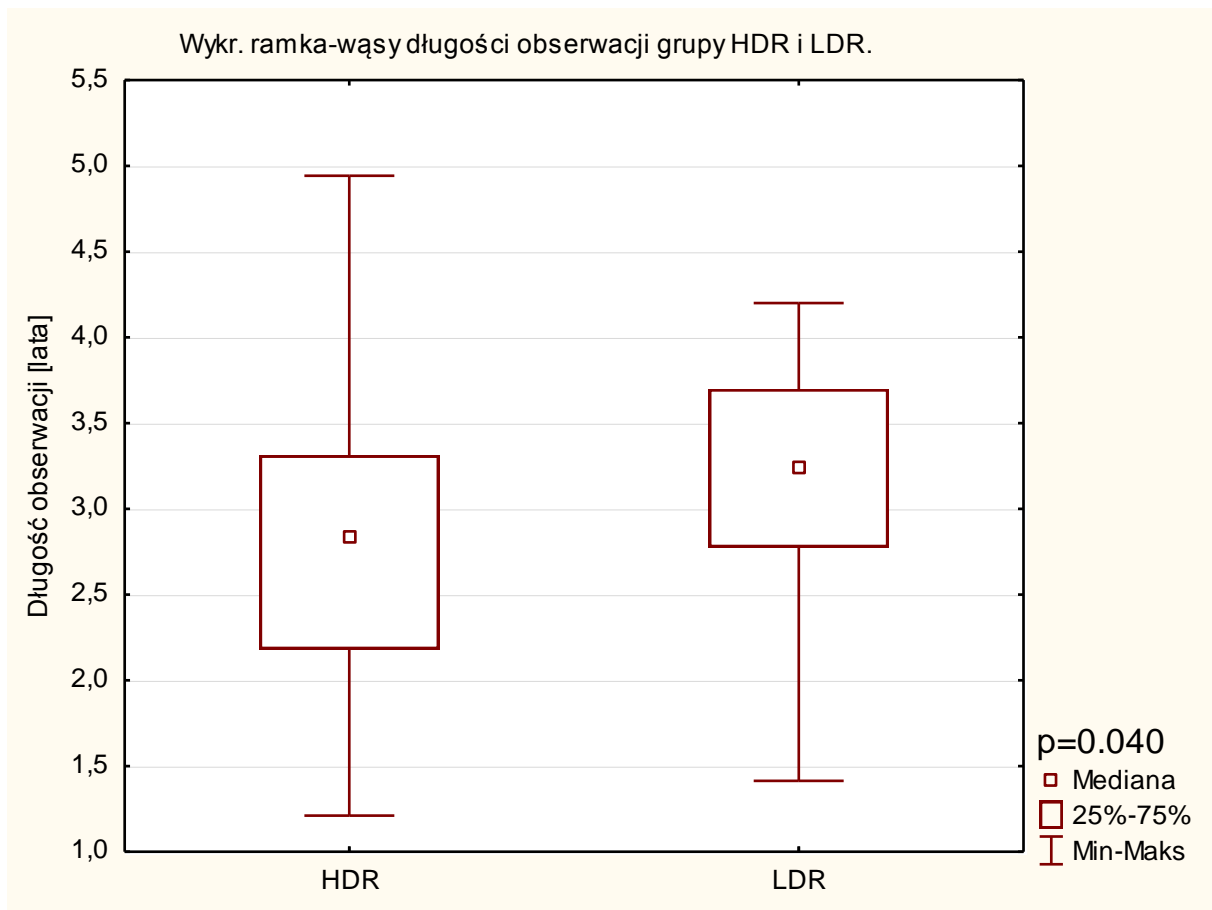
Zaawansowanie TNM w grupach porównano testem Manna–Whitneya z $p=1,000$. Wynik ten mówi o tym, że nie ma istotnej różnicy między grupą HDR i LDR pod względem zaawansowania miejscowego choroby. Nie było także istotnej różnicy między wynikiem histopatologicznym ocenionym w skali Gleason, wartość $p=0,167$. Stężenie PSA przed leczeniem (iPSA) u pacjentów nie było istotnie różne między grupą LDR i HDR. Różnica została oceniona testem Manna-Whitneya, ponieważ rozkład tej zmiennej w skali interwałowej nie był normalny. Po analizie zmiennych kwalifikujących chorych do grup ryzyka, można stwierdzić że grupy HDR i LDR nie różniły się pod względem zaawansowania, co zostało potwierdzone testem χ^2 z poprawką Yatesa $p=1,0358$. Między badanymi grupami stwierdzono brak różnicy w rozkładzie pacjentów stosujących leczenie antyandrogenowe (hormonoterapię) $p=0,697$. Objętość gruczołu krokowego przed leczeniem między grupą HDR i LDR nie była różna ($p=0,977$). Objętość PTV także się nie różniła ($p=0,729$). Istotnie różne

w badanych grupach były wartości $D90_{BED}$ $p < 0,001$. $D90_{BED}$ podane chorym w grupie HDR było istotnie większe niż otrzymała grupa chorych po brachyterapii LDR (Rycina 9 i Tabela 11).



Rycina 9 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, oceniony testem Manna-Whitneya jako istotnie różny $p < 0,001$.

Pacjenci w grupie LDR byli średnio obserwowani 3,1 lat, a w grupie HDR 2,8 lat. W teście t różnica w średnich czasach obserwacji była istotnie różna $p = 0,040$. Różnice przedstawiono na wykresie typu ramka-wąsy, na którym widać, że grupy są do siebie zbliżone czasem obserwacji, ale jednak istotnie różne (Rycina 10). Oznacza to, że pacjenci w grupie LDR mieli dłużej zbierane dane (Tabela 11)



Rycina 10 Wykres typu ramka-wąsy długości obserwacji pacjentów w grupie LDR i HDR, oceniony testem t, jako istotnie różny $p=0,040$.

Stężenie nadir PSA nie było istotnie różne w grupie LDR i HDR choć ich średnie wynosiły odpowiednio 0,5 i 0,2 ng/ml. Wiadomo, że średnia arytmetyczna jest mało odporna na wartości skrajne, które mogą fałszować obraz grupy. Dodatkowo brak różnicy może wynikać z tego, że wartości nadir PSA nie spełniają kryteriów normalności i były porównywane testem Manna-Whitneya, który skupia się na medianach. Mediany w badanych grupach wynosiły odpowiednio 0,2 i 0,1 ng/ml. Czas do osiągnięcia nadir PSA w obu grupach nie był istotnie różny $p=0,166$. Rozkład ilości osób z prawidłowym okresem obserwacji (Norma), z PSA Bounce i wznową biochemiczną nie był istotnie różny w teście χ^2 $p=0,497$, w tej analizie konieczne było wykluczenie chorych ze wznową kliniczną ponieważ było ich zbyt mało i uniemożliwiało przeprowadzenie testu. W badanych grupach LDR i HDR nie było istotnej różnicy w amplitudzie wzrostu PSA (u chorych z PSA Bounce, BF czy CF), którego mediana wynosiła odpowiednio 1,0 i 0,9 ng/ml, a $p=0,882$. Czas do pierwszego istotnego wzrostu PSA w obu

grupach nie był istotnie różny $p=0,113$. Wszystkie dane zostały przedstawione w tabeli (Tabela 11).

Tabela 11 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR

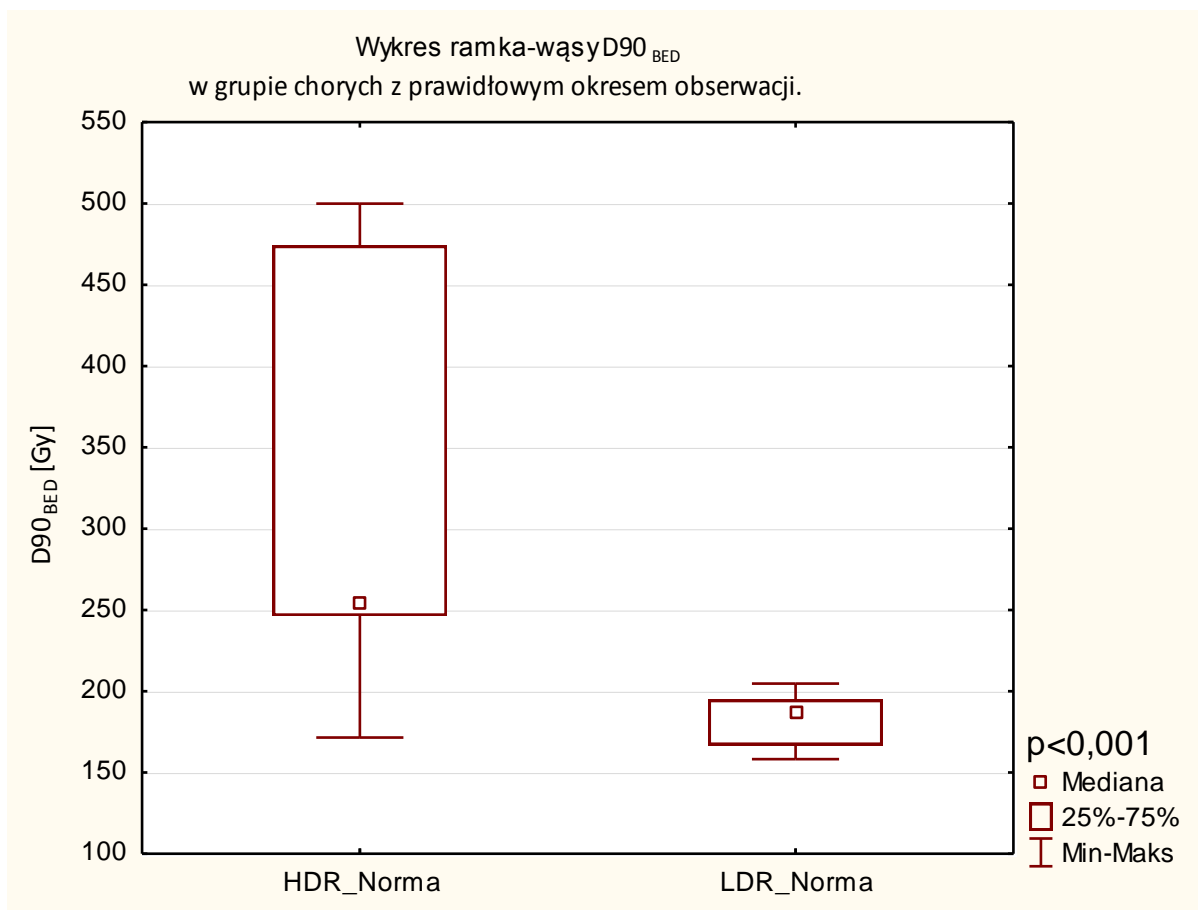
	LDR			HDR			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	41	64,0 +/- 7,9	64	53	67,8 +/- 7,0	69,0	<u>0,016*</u>
TNM							1,000
T1c	22			30			
T2a	13			15			
T2b	2			2			
T2c	3			6			
b.d	1						
Skala Gleason							0,167
≤ 6	31			46			
7	9			5			
b.d.	1			2			
iPSA [ng/ml]	41	8,3 +/- 3,3	8	53	7,4 +/- 2,9	7,1	0,151
Grupa ryzyka							0,358**
niska	24			37			
pośrednia	17			16			
Hormonoterapia							0,697**
tak	13			20			
nie	28			33			
Objętość prostaty [cm ³]	41	33,5 +/- 10,6	35	53	33,6 +/- 13,5	33,0	0,977*
PTV [cm ³]	41	31,8 +/- 10,3	31	53	32,6 +/- 11,7	31,4	0,729*
D90 _{BED} [Gy]	41	178,4 +/- 12,5	180	53	345,5 +/-	255,8	<u><0,001</u>
Długość obserwacji [lata]	41	3,1 +/- 0,7	3	53	2,8 +/- 0,8	2,8	<u>0,040*</u>
nadir PSA [ng/ml]	41	0,5 +/- 1,1	0,17	53	0,2 +/- 0,4	0,1	0,094
czas do nadir [miesiące]	41	23,7 +/- 14,1	24,0	53	19,5 +/- 14,9	18,0	0,166
Przebieg obserwacji							0,497***
Norma	23			35			
Bounce	11			12			
BF	6			4			
CF	1			2			_****
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	18	1,7 +/- 1,7	1	18	1,3 +/- 1,7	0,9	0,882
Czas do wzrostu PSA	18	19,2 +/- 6,3	21	18	17 +/- 12,5	12,0	0,113

Test Manna-Whitneya, *Test t dla prób niezależnych, **Chi² z poprawką Yatesa *** Chi² dla prób niezależnych, ****ze względu na zbyt małą ilość chorych nie można było wykonać analizy statystycznej. Wartości istotnie statystycznie podkreślono.

Porównanie chorych między odpowiednimi podgrupami w grupach LDR i HDR

Porównanie chorych z prawidłowym okresem obserwacji w grupie LDR i HDR

Pacjenci z grupy LDR i HDR zostali podzieleni na podgrupy chorych z prawidłowym okresem obserwacji, z PSA Bounce, ze wznową biochemiczną i kliniczną. Następnie odpowiednie podgrupy zostały ze sobą porównane. Zaobserwowano 23 pacjentów z prawidłowym czasem obserwacji w grupie LDR (LDR_Norma) i 35 w grupie HDR, (HDR_Norma), których włączono do tej analizy statystycznej. W porównaniu chorych w grupie o prawidłowym przebiegu obserwacji, nie wykazano różnicy w wieku między chorymi w grupie LDR_Norma i HDR_Norma ($p= 0,349$). Brak różnicy był obserwowany także w zaawansowaniu chorych według klasyfikacji TNM ($p= 0,893$) i zaawansowaniu histopatologicznym wyników biopsji gruczołu krokowego w skali Gleason ($p= 0,420$). Stężenia PSA przed leczeniem u chorych nie były istotnie różne w teście Manna-Whitneya między podgrupami ($p= 0,282$). Podobnie jak w porównaniu całkowitym grup HDR i LDR nie było różnicy między grupami ryzyka i chorych z hormonoterapią w podgrupach LDR_Norma i HDR_Norma, wartości p odpowiednio 0,480 i 0,479 ocenionym w teście Chi² Pearsona. W teście Manna-Whitneya objętość gruczołu i PTV nie wykazywały różnic, a osiągnęły wartość p odpowiednio 0,479 i 0,476. W trakcie analizy stwierdzono istotną różnicę w D_{90BED} między podgrupami HDR_Norma i LDR_Norma, co wiąże się z różnymi metodami leczenia zastosowanymi u chorych ($p < 0,001$). Na wykresie ramka-wąsy została przedstawiona wartość D_{90BED} , która ma istotnie większą medianę i większy zakres wartości w grupie HDR. Mediana wynosiła 255 Gy w grupie HDR_Norma i 188 Gy w grupie LDR_Norma, co zostało przedstawione na rycinie i w tabeli (Rycina 11 i Tabela 12).



Rycina 11 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR_Norma i HDR_Norma, w podgrupie chorych z prawidłowym okresem obserwacji, oceniony testem Manna-Whitney jako istotnie różny $p < 0,001$.

U chorych z prawidłowym okresem obserwacji, czyli bez wzrostów stężenia PSA nie zaobserwowano istotnej różnicy w długości obserwacji chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła w grupie LDR_Norma 3,0 lata, a w HDR_Norma 2,6 lat wartość p wyniosła 0,063. Nadir PSA nie był istotnie różny między podgrupami i wynosił odpowiednio 0,2 i 0,1 ng/ml ($p = 0,108$). Czas do osiągnięcia nadiru PSA także nie był różny w podgrupach HDR_Norma i LDR_Norma, gdyż mediana w obu przypadkach wynosiła 18 miesięcy, a grupy były porównane testem Manna-Whitneya ($p = 0,335$). Wszystkie porównania chorych z prawidłowym okresem obserwacji zostały przedstawione w tabeli (Tabela 12).

Tabela 12 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR z prawidłowym okresem obserwacji

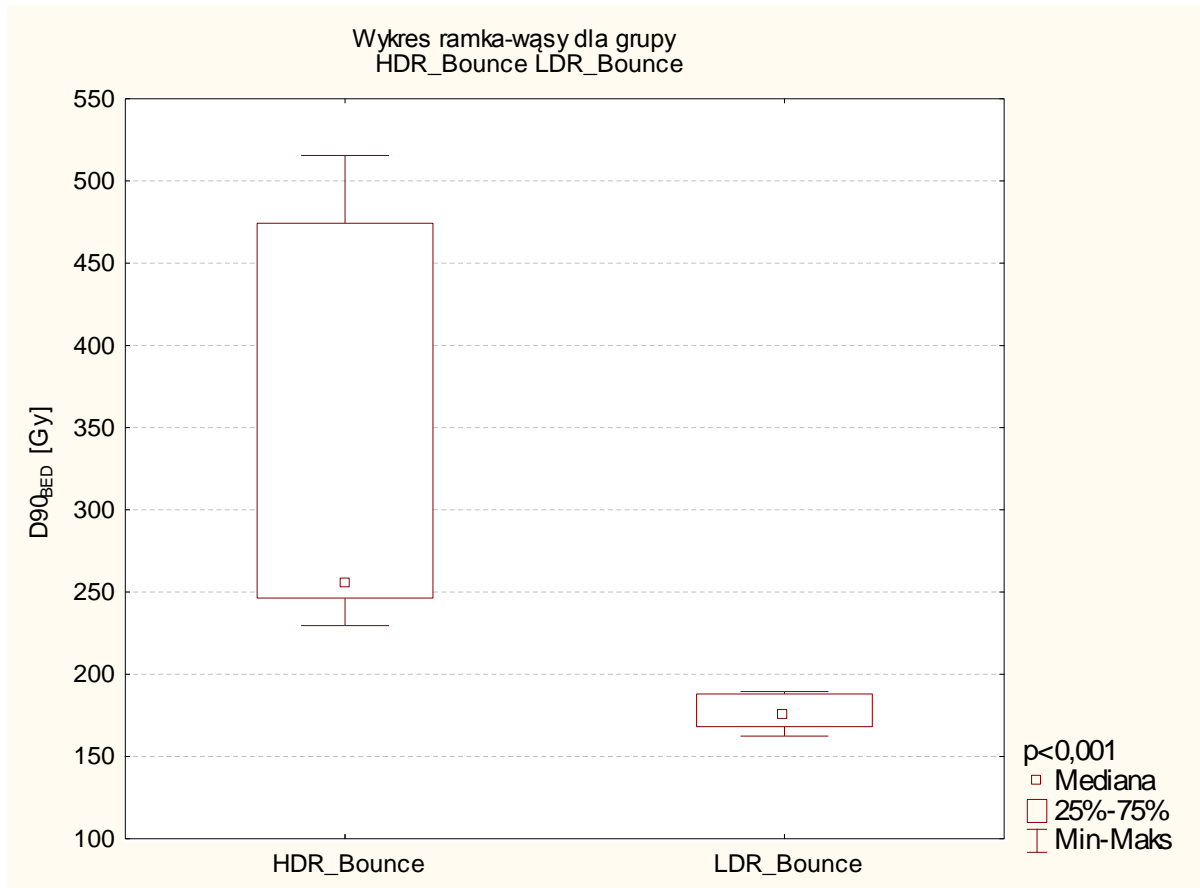
	LDR_Norma			HDR_Norma			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	23	66,2 + 9,0	66,0	35	68,3 +/- 7,0	69,0	0,349*
TNM							
T1c	13			20			0,893
T2a	8			10			
T2b	1			2			
T2c	1			3			
b.d	-			-			
Skala Gleason							
≤ 6	16			30			0,420
7	6			5			
b.d.	1			-			
iPSA	23	7,9 + 2,8	7,1	35	7,0 +/- 2,8	6,5	0,282
Grupa ryzyka							
niska	13			23			0,480**
pośrednia	10			12			
Hormonoterapia							
Nie	14			18			0,479**
tak	9			17			
Objętość prostaty [cm ³]	23	30,8 +/- 11,1	32,7	35	34,1 +/- 14,0	33,0	0,467
PTV [cm ³]	23	31,8 +/- 12,4	31,0	35	32,9 +/- 13,2	31,7	0,750
D90(BED)	23	182,4 +/- 14,6	187,8	35	342,1 +/- 115	255,1	<u><0,001</u>
Długość obserwacji [lata]	23	3,0 +/- 0,79	3,2	35	2,6 +/- 0,7	2,6	0,063
Nadir PSA [ng/ml]	23	0,2 +/- 0,3	0,1	35	0,1 +/- 0,3	0,07	0,108
Czas do nadir [miesiące]	23	21,3 +/- 13,9	18,0	35	17,9 +/- 15,0	18,0	0,335

Test Manna-Whitneya. *Test t dla prób niezależnych, **Chi² Pearsona. Wartości istotnie statystycznie podkreślono.

Porównanie chorych z PSA Bounce w grupie LDR i HDR

W badanej podgrupie chorych z zaobserwowanym PSA Bounce po brachyterapii LDR i HDR nie stwierdzono istotnej różnicy w wieku chorych (p = 0,165), a średnie wieku wynosiły odpowiednio 62 i 66 lat. Zaawansowanie miejscowe pacjentów także nie było istotnie różne (p = 0,790), 7 pacjentów miało zaawansowanie T1c, 2 T2a i 1 T2b w grupie LDR_Bounce. W grupie HDR_Bounce 9 pacjentów miało zaawansowanie T1c, 1 T2a i 3 T2c. Nie wykazano

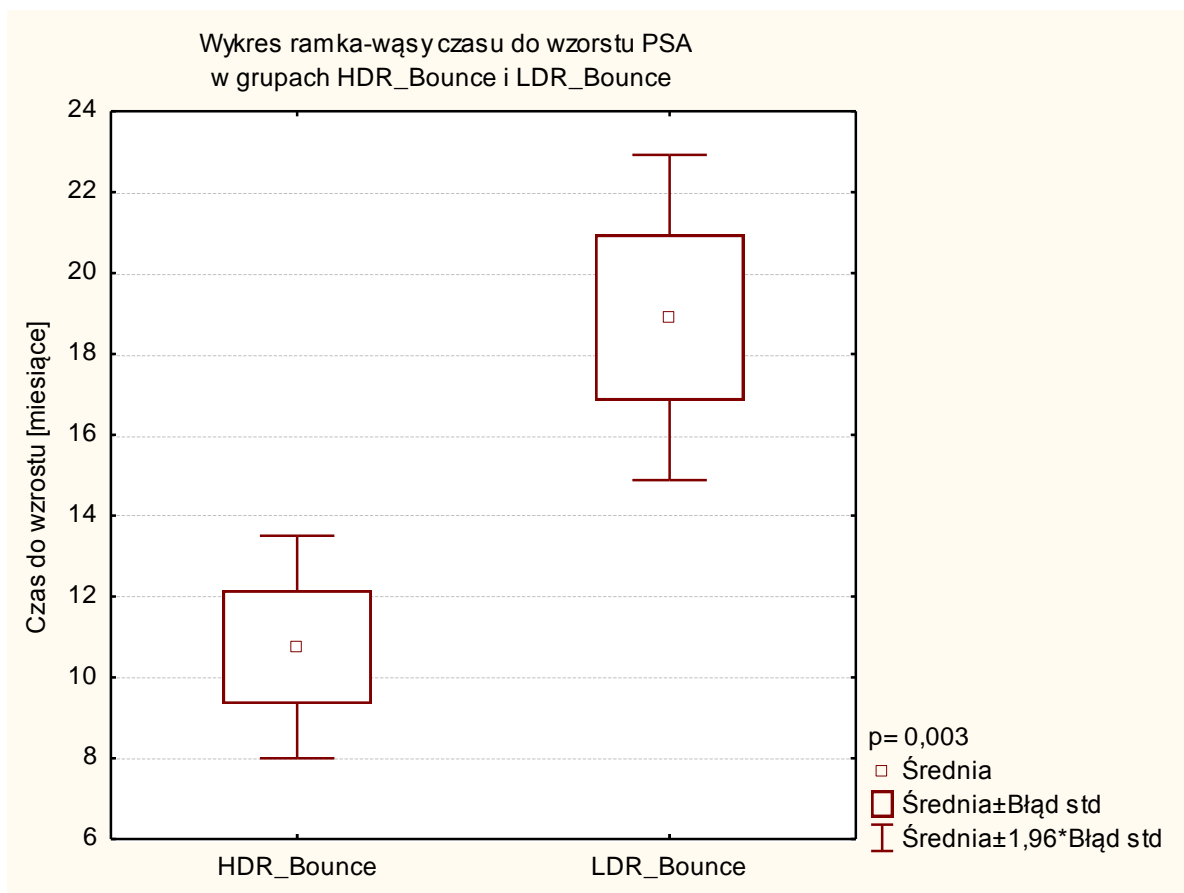
różnicy w rozkładzie wyników skali Gleason, ponieważ 10 chorych miało wynik ≤ 6 i jeden 7 w grupie LDR, a w grupie HDR odpowiednio 12 i 0 ($p = 0,338$). Stężenia iPSA nie były istotnie różne od siebie, a mediany wynosiły średnio 7,7 i 7,9 odpowiednio. Ilość pacjentów w grupach ryzyka niskiej i pośredniej nie był od siebie istotnie różny ($p = 0,912$) ocenione testem χ^2 Pearson'a. W grupie LDR 2 osoby miały hormonoterapię a w grupie HDR 1 ($p = 0,935$). Objętość gruczołu krokowego przed leczeniem i PTV nie były od siebie istotnie różne w badanych grupach ($p = 0,081$ i $0,938$), porównywane testem t. Podobnie jak w podgrupie chorych z prawidłowym czasem obserwacji i całymi grupami chorych ujętych w badaniu wartość $D90_{BED}$ była istotnie różna od siebie w badanych podgrupach ($p = 0,001$). Różnica ta została przedstawiona na wykresie ramka-wąsy, na którym zaznaczono różne mediany dla grupy LDR 170 Gy i dla grupy HDR 346 Gy (Rycina 12).



Rycina 12 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych z PSA Bounce oceniony testem Manna-Whitneya jako istotnie różny $p < 0,001$

Długość obserwacji chorych z PSA Bounce nie była istotnie różna ($p = 0,230$), i mediany wynosiły w grupach LDR i HDR 3,1 i 2,9. Wartości nadir PSA i czas do osiągnięcia nadiru PSA nie były istotnie różne w analizowanych grupach ($p = 0,538$ i $p = 0,691$). Po brachyterapii LDR nadir PSA występował o medianie 0,4 ng/ml, po czasie średnio 18 miesięcy, a po

brachyterapii HDR o medianie 0,3 ng/ml po 28,5 miesiąca. Obserwowana amplituda wzrostu PSA u chorych nie były istotnie różne i ich mediany wynosiły po brachyterapii LDR 0,4 ng/ml, a po brachyterapii HDR 0,7 ng/ml. Jednakże czas pierwszego wzrostu stężenia PSA w obserwowanych podgrupach z PSA Bounce był istotnie różny w badaniu testem t ($p = 0,003$). Oznacza to, że łagodne wzrosty PSA u chorych po brachyterapii LDR występowały później średnio po 18,9 miesiącach, a po brachyterapii HDR wcześniej średnio po 10,8 miesiąca (Tabela 13). Zostało to bardzo dobrze przedstawione na wykresie ramka wąsy (Rycina 13). Wszystkie badane parametry zostały zestawione w tabeli (Tabela 13).



Rycina 13 Wykres typu ramka-wąsy czasu do wzrostu PSA pacjentów w grupie LDR_Bounce i HDR_Bounce oceniony testem t, jako istotnie różny $p = 0,003$.

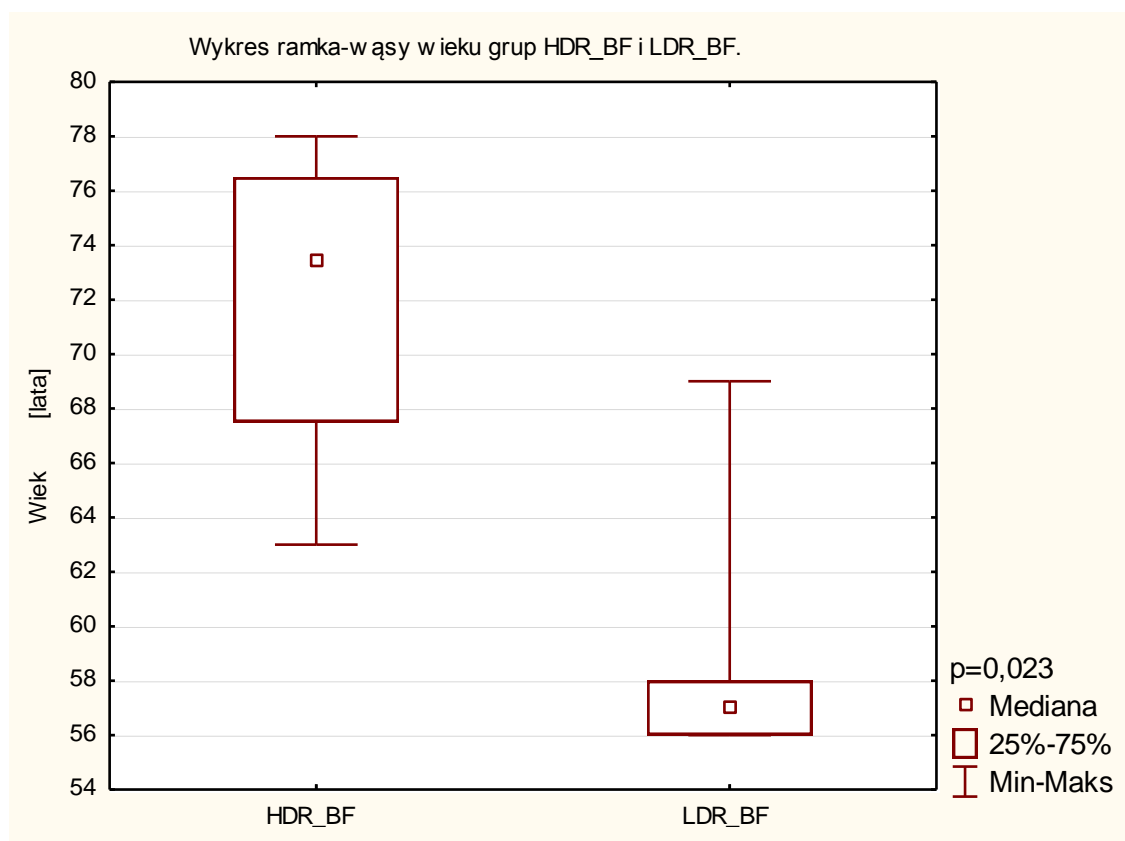
Tabela 13 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych chorych z PSA Bounce w grupach LDR(LDR_Bounce) i HDR(HDR_Bounce).

	LDR_Bounce			HDR_Bounce			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	11	62,2 +/- 4,9	62,0	12	65,7 +/- 6,7	66,5	0,165*
TNM							
T1c	7			9			0,790
T2a	3			1			
T2b	1			0			
T2c	0			2			
Skala Gleason							
≤ 6	10			12			0,338
7	1			0			
b.d.	-			-			
iPSA	11	7,9 +/- 3,4	7,7	12	8,5 +/- 3,7	7,9	0,622
Grupa ryzyka							
niska	9			9			0,912**
pośrednia	2			3			
Hormonoterapia							
Nie	9			11			0,935**
Tak	2			1			
Objętość prostaty [cm ³]	11	37,3 +/- 9,5	38,0	12	28,9 +/- 12,1	28,0	0,081*
PTV [cm ³]	11	30,8 +/- 7,3	30,2	12	31,1 +/- 9,5	28,9	0,938*
D90BED [Gy]	11	170,4 +/- 24,9	175,7	12	346,2 +/- 124	254,9	<u>≤0,001</u>
Długość obserwacji [lata]	11	3,2 +/- 0,6	3,1	12	3,1 +/- 0,9	2,9	0,230
nadir PSA [ng/ml]	11	0,4 +/- 0,4	0,4	12	0,4 +/- 0,4	0,3	0,538
Czas do nadir [miesiące]	11	26,1 +/- 13,9	30,0	12	28,5 +/- 13	33,0	0,691*
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	11	0,7 +/- 1,1	0,4	12	0,8 +/- 0,5	0,7	0,140
Czas do wzrostu PSA [miesiące]	11	18,9 +/- 6,4	18,0	12	10,7 +/- 4,8	10,5	<u>0,003*</u>

Test Manna-Whitneya, *Test t dla prób niezależnych, **Chi² Pearsona. Wartości istotnie statystycznie podkreślono

Porównanie chorych ze wznową biochemiczną w grupie LDR i HDR

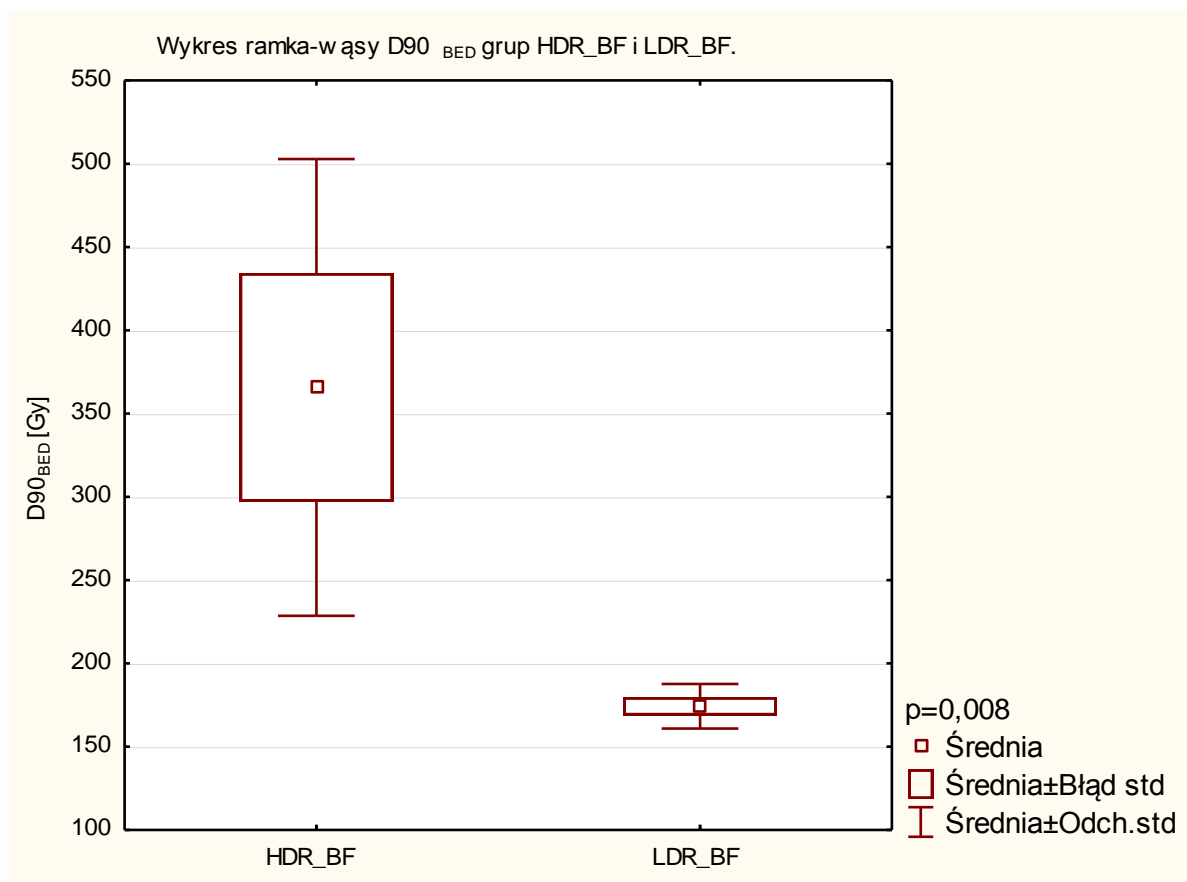
Wśród 94 badanych chorych u dziesięciu zdiagnozowano wznowę biochemiczną. 4 pacjentów należało do grupy HDR, a 6 do grupy LDR. Żaden pacjent, który miał rozpoznane zjawisko PSA Bounce nie miał rozpoznanej wznowy biochemicznej. Pacjenci z grupy LDR ze wznową biochemiczną mieli średnią wieku 58 lat i byli młodsi od pacjentów z grupy HDR z średnią wieku 72 lata ($p=0,023$). Dane zostały przedstawione na wykresie typu ramka wąsy (Rycina 14).



Rycina 14 Wykres typu ramka-wąsy wieku pacjentów ze wznową biochemiczną w grupie LDR(LDR_BF) i HDR(HDR_BF), oceniony testem Manna-Whitneya, jako istotnie różny ($p=0,023$)

U przedstawionych pacjentów nie było różnicy w zaawansowaniu miejscowym wg TNM ($p=0,910$). W grupie HDR był 1 pacjent z zaawansowaniem T1c i 2 pacjentów z T2a i 1 pacjent z T2c, a w grupie LDR po 2 pacjentów w każdym wymienionym zaawansowaniu. Ponadto między obiema grupami nie było różnicy w zaawansowaniu histopatologicznym nowotworu w skali Gleason; w grupie LDR było 5 osób z Gleason ≤ 6 i 1 z Gleason 7, a w grupie HDR 4 osoby z Gleason ≤ 6 . Stężenia iPSA w obu grupach nie był różny i mediana w grupie LDR wynosiła 9,2 ng/ml, a w grupie HDR 6,8 ng/ml ($p=0,108$). Podobnie jak w innych podgrupach

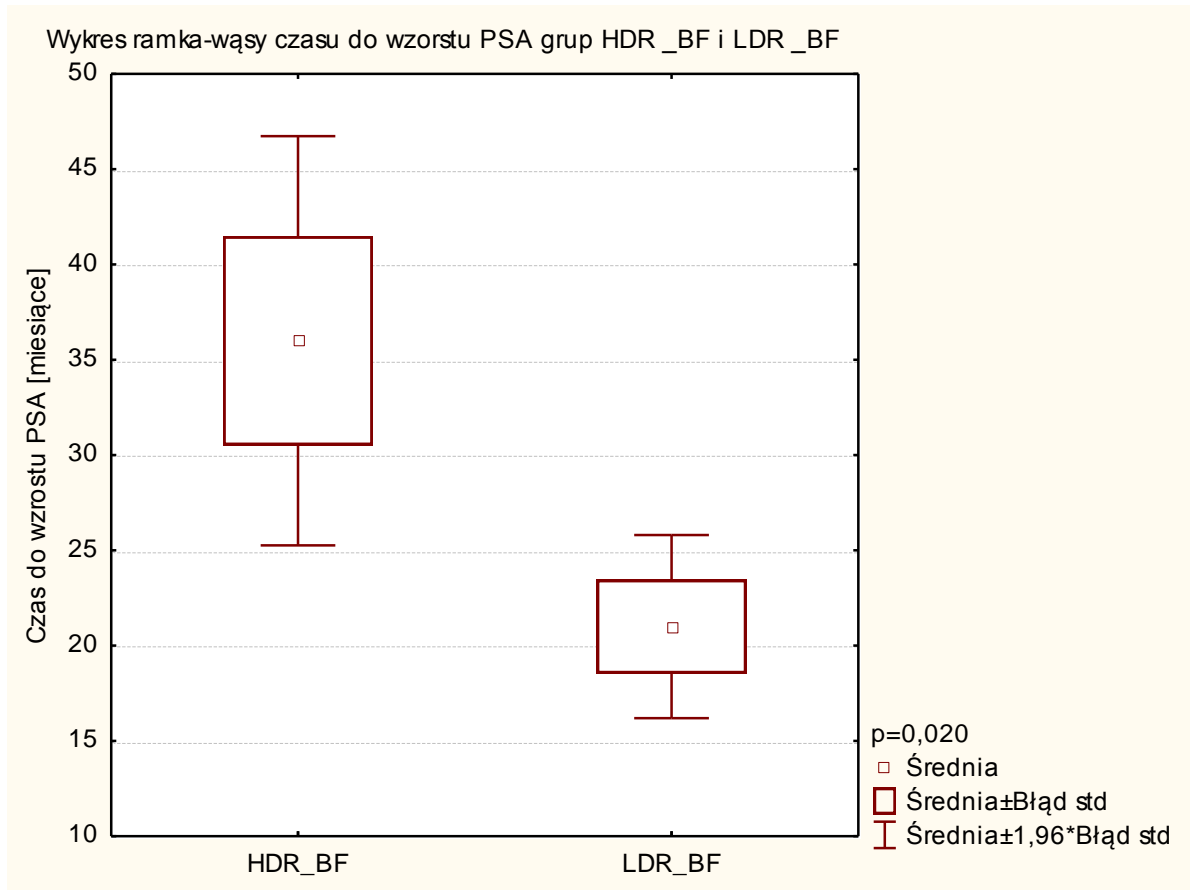
chorych nie było istotnej różnicy w rozkładzie grup ryzyka wznowy nowotworu ($p= 0,518$). Objętość gruczołu krokowego i PTV nie była istotnie różna między grupami ($p= 0,647$), podobnie jak wartość PTV ($p= 0,923$), średnie wynosiły odpowiednio $35,3 \text{ cm}^3$, $33,1 \text{ cm}^3$ w grupie LDR, z $38,5$ i $32,7$ w grupie HDR. W analizie istotnie różniły się wartości $D90_{BED}$, które zostały zaobserwowane w grupach obu ($p= 0,008$). Średnia $D90_{BED}$ wynosiła dla LDR to $174,3$ Gy, a HDR $365,7$ Gy i została przedstawiona podobnie jak w powyższych podgrupach na wykresie typu ramka wąsy (Rycina 15). Wszystkie opisane dane zostały przedstawione w tabeli (Tabela 14).



Rycina 15 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych ze wznową biochemiczną oceniony testem t, jako istotnie różny ($p = 0,008$).

Pacjenci obu grup BF byli obserwowani przez ten sam okres czasu ($p= 0,803$), średnio przez 3,2 lat w obu grupach. Średnie wartości nadir PSA wynoszą, $1,4 \text{ ng/ml}$ w grupie LDR, a w grupie HDR $0,5 \text{ ng/ml}$. Dane ze względu na brak rozkładu normalnego były analizowane testem Manna-Whitneya, który jak wspomniano analizuje mediany grup, a te wynoszą odpowiednio $0,3 \text{ ng/ml}$ i $0,5 \text{ ng/ml}$ i nie wykazał istotnej różnicy wśród metod (Tabela 14). Czas do osiągnięcia nadir PSA nie był różny w obu grupach i wynosił średnio 26 miesięcy w grupie LDR i 14 miesięcy w grupie HDR ($p= 0,204$). Mediana wzrostu PSA w obu grupach wynosiła

2,6 ng/ml i nie była istotnie różna ($p=0,915$). Istotnie różny był czas do pierwszego wzrostu PSA u badanych chorych, który został przedstawiony na wykresie. Różnica została stwierdzona testem t z $p=0,020$, a średnia wartość w grupie LDR wynosiła 21 miesięcy, a w grupie HDR 36 miesięcy (Rycina 16). Wszystkie opisane wyniki analizy zostały przedstawione w tabeli. (Tabela 14).



Rycina 16 Wykres typu ramka-wąsy czasu do wzrostu PSA pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych ze wznową biochemiczną ocenioną testem t jako istotnie różną ($p=0,020$).

Tabela 14 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR ze wznową biochemiczną.

	LDR_BF			HDR_BF			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	6	58,8 +/- 5,0	57,0	4	72,0 +/- 6,5	73,5	<u>0,023</u>
TNM							0,910
T1c	2			1			
T2a	2			2			
T2b	0			0			
T2c	2			1			
b.d.	-			-			
Skala Gleason							0,637
≤ 6	5			4			
7	1			0			
b.d.	-			-			
iPSA	6	10,5 +/- 4,7	9,2	4	7,1 +/- 1,4	6,8	0,109
Grupa ryzyka							0,518**
niska	2			3			
pośrednia	4			1			
Hormonoterapia							0,628**
nie	5			3			
tak	1			1			
Objętość prostaty[cm3]	6	35,2 +/- 9,2	34,5	4	38,5 +/- 13,2	40,4	0,647*
PTV [cm3]	6	33,1 +/- 6,9	32,5	4	32,7 +/- 5,5	32,2	0,923*
D90(BED)	6	174,3 +/- 13,3	175,1	4	365,7 +/- 137,1	360,0	<u>0,008*</u>
Długość obserwacji [lata]	6	3,2 +/- 0,7	3,4	4	3,2 +/- 0,8	3,2	0,803*
nadir PSA [ng/ml]	6	1,4 +/- 2,6	0,3	4	0,5 +/- 0,4	0,5	0,915
Czas do nadir [miesiące]	6	26,5 +/- 16,4	30,0	4	14,2 +/- 7,5	13,5	0,204*
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	6	3,2 +/- 1,7	2,6	4	3,1 +/- 1,27	2,6	0,914
Czas do wzrostu PSA	6	21 +/- 6	21,0	4	36 +/- 11	36,0	<u>0,020*</u>

Test Manna-Whitneya, *Test t dla prób niezależnych, **Chi² Pearsona. Wartości istotnie statystycznie podkreślono.

Porównanie chorych ze wznową kliniczną w grupie LDR i HDR

Wśród badanych chorych zaobserwowano 3 osoby ze wznową kliniczną nowotworu. Ze względu na małą ilość przypadków nie można było przeprowadzić testów statystycznych. Jeden chory w wieku 65 lat poddany został leczeniu brachyterapią LDR, ale w jego dokumentacji medycznej nie odnaleziono zaawansowania miejscowego. Zaawansowanie histopatologiczne w skali Gleason wynosiło 7, a iPSA 8,7 ng/ml. Chory został zakwalifikowany do pośredniej grupy ryzyka wznowy i stosował hormonoterapię. Objętość gruczołu wynosiła 44 cm³ przed leczeniem a PTV 34 cm³. W trakcie leczenia D90_{BED} wyniosło 198,9 Gy. Chory osiągnął PSA nadir po 9 miesiącach i wyniósł 3,6 ng/ml. Następnie PSA wzrosło o 1,13 ng/ml, po badaniach dodatkowych wykryto przerzuty do kości. W grupie chory po brachyterapii HDR zaobserwowano 2 przypadki niepowodzenia leczenia (Tabela 15). Byli to pacjenci w wieku 58 i 67 lat z zaawansowaniem T2a i średniej wartości iPSA 6,9 ng/ml zakwalifikowanych do niskiej grupy ryzyka wznowy nowotworu. Objętość gruczołu u tych chorych wynosiła średnio 43,5 c cm³, a PTV 36 cm³. W trakcie planowania leczenia określono D90_{BED} na poziomie 359 Gy. Pacjenci osiągnęli PSA nadir 0,08 – 1,4 po okresie od 3 – 6 miesięcy po leczeniu, a następnie w okresie średnio 16 miesięcy obserwacji zaobserwowano pierwszy wzrost PSA, którego amplituda wynosiła średnio 1 ng/ml. U jednego pacjenta zaobserwowano ognisko podejrzanego o wznowę miejscową w badaniu rezonansu magnetycznego, u drugiego pacjenta ogniska o charakterze przerzutów do kości. Wszystkie dane kliniczne i dozymetryczne zostały przedstawione w tabeli (Tabela 15).

Tabela 15 Przedstawienie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR ze wznową kliniczną.

	LDR_CF			HDR_CF			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	1	65,0	65,0	2	62,0 +/- 6,3	62,5	-
TNM							
T1c	-			-			
T2a	-			2			-
T2b	-			-			
T2c	-			-			
b.d	1			-			
Skala Gleason							
≤ 6	-			2			-
7	1			-			
b.d.				-			
iPSA	1	8,7	8,7	2	6,9 +/- 1,97	6,9	-
Grupa ryzyka							
niska	-			2			-
pośrednia	1			-			
Hormonoterapia							
nie	-			1			-
tak	1			1			
Objętość gruczołu [cm ³]	1	44,0	44,0	2	43,5 +/- 3,5	43,5	-
PTV [cm ³]	1	34,3	34,2	2	36,0 +/- 7,34	36,0	-
D90BED	1	198,9	198,9	2	359,4 +/- 143	359,4	-
Długość obserwacji [lata]	1	3,8	3,8	2	3,2 +/- 0,4	3,2	-
nadir PSA [ng/ml]	1	3,6	3,6	2	0,8 +/- 0,9	0,7	-
Czas do nadir [miesiące]	1	9,0	9,0	2	4,5 +/- 2,1	4,5	-
Wzrost PSA [ng/ml]	1	1,1	1,1	2	1,0 +/- 1,2	1,0	-
Czas do wzrostu PSA [miesiące]	1	12,0	12,0	2	16,5 +/- 10,6	16,5	-

Ze względu na zbyt małe grupy nie można było przeprowadzić testów statystycznych.

Porównanie podgrup grupy LDR i HDR

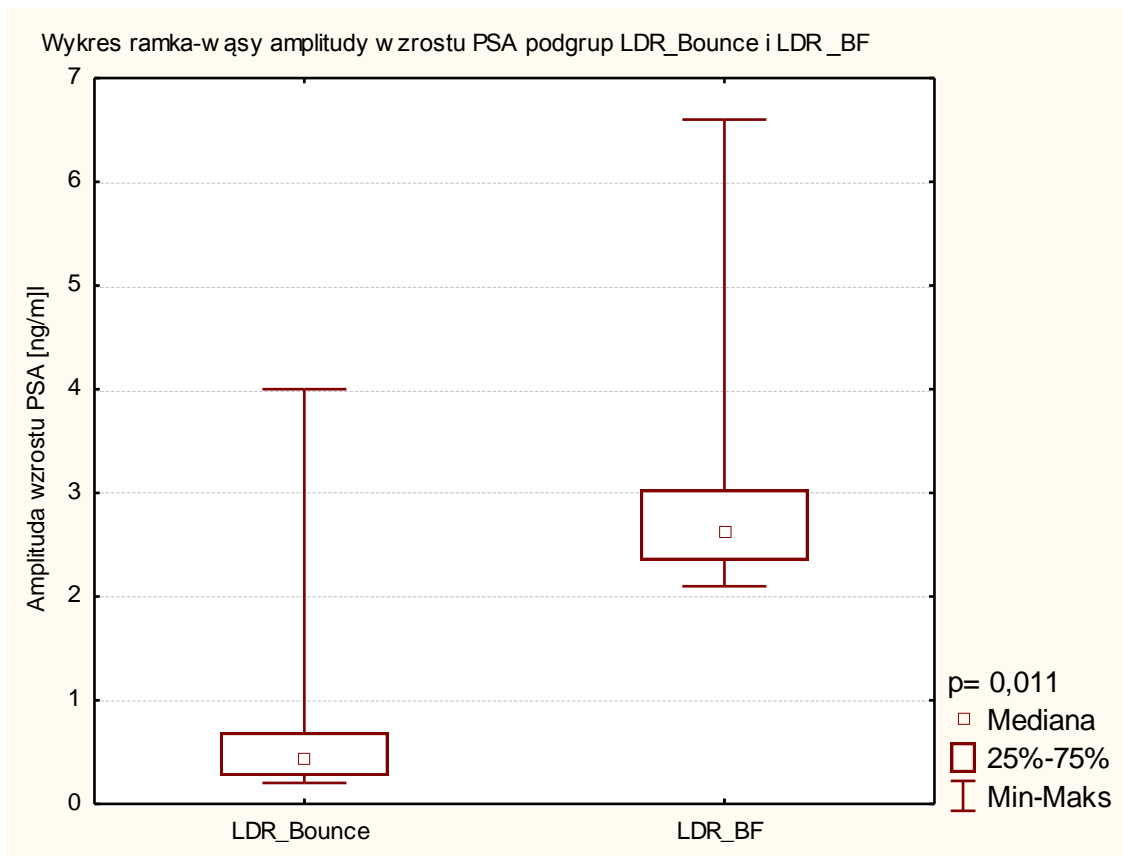
Porównanie podgrup grupy LDR

Przeanalizowano cztery podgrupy grupy LDR (LDR_Norma, LDR_Bounce, LDR_BF, LDR_CF), w celu oceny zależności między podgrupami a badanymi czynnikami klinicznymi i fizycznymi. Dane w skali interwałowej zostały poddane testom celem oceny rozkładu normalnego. Zmienne wieku, objętości gruczołu, PTV, D90 i V200 miały rozkład normalny, a iPSA, długość obserwacji, amplituda wzrostu PSA, czas do wzrostu PSA, nadir PSA, czas do nadir, V100, nie miały rozkładu normalnego badając zmienne w całej grupie LDR. Następnie przeprowadzono testy normalności i nie uzyskano rozkładu normalnego żadnej zmiennej we wszystkich podgrupach jednocześnie. Przeanalizowano dane testem Kurskale-Walisa. W przypadku istotnej różnicy między badanymi podgrupami wykonano testy typu „post-hoc”. Dane w skali nominalnej lub porządkowej przebadano testem Fisher-Freeman-Halton. Następnie podzielono chorych w powyższych podgrupach LDR na powyżej lub mniejsze i równe średniej ze zmiennej skali interwałowej z całej grupy LDR w zmiennych z rozkładem normalnym. Podzielono chorych powyżej lub mniejsze i równe medianie zmiennych bez rozkładu normalnego. Po podziale wszystkie zmienne w podgrupach przebadano testem Fisher-Freeman-Halton zgodnie ze schematem badania, a dane zostały przedstawione w tabeli (Rycina 9, Tabela 16).

Wiek chorych w badanych podgrupach LDR nie był różny ($p=0,141$). Jednakże wykazano zależności między chorymi poniżej 64 i powyżej 64 roku życia, a szansą na prawidłowy okres obserwacji, PSA Bounce, wznowę biochemiczną, i wznową kliniczną ($p=0,04$). W podgrupie osób z prawidłowym okresem obserwacji było 38% chorych poniżej wieku, a 65% powyżej wieku 64 lat. W grupie PSA Bounce było 72% chorych poniżej wieku 64 lat, 28 powyżej. W podgrupie wznowy biochemicznej chorych poniżej 64 roku życia było 83%. Jeden chory ze wznową kliniczną miał powyżej 64 lat.

Nie zaobserwowano zależności między zaawansowaniem klinicznym choroby w skali TNM, przydzieleniem do podgrup ($p=0,363$). Liczby chorych z wynikiem histopatologicznym w skali Gleason 7 lub ≤ 6 nie były różne w poszczególnych podgrupach ($p=0,241$). Mediana stężenia iPSA w grupie LDR wynosiła 8,2 ng/ml, nie była ona różna między podgrupami ($p=0,424$). Podział chorych względem tej wartości nie wpływał na przydział chorych do podgrup ($p=0,276$). Kwalifikacja do grupy ryzyka wznowy nowotworu i stosowanie hormonoterapii nie wpływały na ryzyko wystąpienia wznowy biochemicznej, klinicznej czy PSA Bounce

(odpowiednio $p= 0,115$, $p= 0,300$). Średnia objętość gruczołu wynosiła $33,5 \text{ cm}^3$ i nie była różna między podgrupami ($p= 0,124$). Nie miała ona wpływu na podział chorych na poszczególne podgrupy ($p= 0,561$). Chorzy w poszczególnych podgrupach byli obserwowani przez taki sam okres czasu, bo wykazano brak różnicy w długości czasu obserwacji ($p= 0,822$). Amplituda wzrostu PSA była istotnie różna w badanych podgrupach ($p= 0,014$). Chorzy z PSA Bounce mieli medianę amplitudy wzrostu PSA wysokości $0,4 \text{ ng/ml}$, chorzy ze wznową biochemiczną $2,6 \text{ ng/ml}$, a ze wznową kliniczną $1,13 \text{ ng/ml}$. Wykonano testy „post hoc” i wykazano istotną różnicę między chorymi z PSA Bounce i wznową, biochemiczną grupy LDR ($p= 0,011$), pozostałe różnice były nieistotne. Wyniki przedstawiono na wykresie typu ramka-wąsy (Rycina 17).



Rycina 17 Wykres typu ramka-wąsy wartości amplitudy wzrostu PSA między podgrupą chorych z PSA Bounce i wznową biochemiczną w grupie LDR. Po analizie post-hoc wykazano istotną różnicę ($p= 0,011$).

Następnie podzielono chorych w podgrupach powyżej i poniżej mediany amplitudy wzrostu PSA, która wynosiła $0,7 \text{ ng/ml}$. W grupie z PSA Bounce było 80 % chorych ze wzrostami

poniżej 0,7 ng/ml, a 20% chorych powyżej. Wszyscy chorzy ze wznową biochemiczną i wznową kliniczną mieli wyższe wzrosty PSA niż 0,7 ng/ml, a próg ten był granicą, która w istotny sposób dzieliła podgrupy ($p=0,004$). Czas wystąpienia wzrostu PSA zakończonego obserwacją wznowy lub PSA Bounce nie był różny w poszczególnych podgrupach grupy LDR ($p=0,403$) i podział ze względu na czynnik nie różnicował istotnie podgrup ($p=1,00$). Nadir PSA nie był istotnie różny między podgrupami ($p=0,082$), ale mediana wartości nadir PSA wynosiła 0,17 ng/ml i istotnie rozdzielała podgrupy w grupie LDR ($p=0,010$). Zaobserwowano 70 % chorych z nadir PSA poniżej i równym 0,17 ng/ml, a 30% powyżej 0,17 ng/ml, w podgrupie LDR_Norma; 18 % poniżej mediany, 82 % powyżej mediany w podgrupie LDR_Bounce; 33,3% w poniżej mediany i 66,6% powyżej mediany w podgrupie LDR_BF. Chory ze wznową kliniczną miał nadir PSA poniżej 0,17 ng/ml. Mimo, że wartość nadir PSA miała wpływ na podział podgrup, mediana czasu do osiągnięcia nadir PSA nie wpływała na podział chorych ($p=0,531$), a także chorzy którzy osiągnęli nadir PSA przed lub po 24 miesiącu mieli takie samo rokowanie ($p=1,00$).

Analizując zmienne dozymetryczne, PTV, D90, V100, V200 nie wykazano różnicy między podgrupami w teście Kurskała-Walisa otrzymując wartości p dla PTV $p=0,789$, dla D90 $p=0,159$, dla V100 $p=0,212$, dla V200 $p=0,362$. Następnie podzielono podgrupy powyżej i poniżej wartości 32 ml dla PTV, 116 % dla D90, 97% dla V100 i 31 % dla V200. W analizie testem Fisher-Freeman-Halton nie stwierdzono zależności między podziałem względem określonej wartości czynników dozymetrycznych, a przydzieleniem do podgrup w grupie LDR otrzymując poziom istotności p odpowiednio $p=0,692$, $p=0,489$, $p=0,127$, $p=0,409$. Wyniki wszystkich analiz zostały przedstawione w tabeli (Tabela 16).

Tabela 16 Zestawienie wyników analizy statystycznej chorych po brachyterapii LDR w podgrupach chorych z prawidłowym czasem obserwacji (PSA Norma), z PSA Bounce (PSA Bounce), wznową biochemiczną (BF) i wznową kliniczną (CF).

	LDR_Norma			LDR_Bounce			LDR_BF			LDR_CF			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	23	66,2 +/- 9,0	66	11	62,2 +/- 4,9	62	6	58,8 +/- 5,0	57	1	65	65	0,141*
≤ 64	8			8			5			0			0,04
>64	15			3			1			1			
TNM													0,383
T1c	13			7			2			-			
T2a	8			3			2			-			
T2b	1			1			0			-			
T2c	1			0			2			-			
b.d							-			1			
Skala Gleason													0,241
≤ 6	16			10			5			-			
7	6			1			1			1			
b.d.	1						-						
iPSA [ng/ml]	23	7,9 +/- 2,8	7,1	11	7,9 +/- 3,4	7,7	6	10,5 +/- 4,7	9,2	1	8,7	8,7	0,424*
≤ 8,2	13			6			1			0			0,276
> 8,2	10			5			5			1			
Grupa ryzyka													0,115
niska	13			9			2			-			
pośrednia	10			2			4			1			
Hormonoterapia													0,3
nie	14			9			5			-			
tak	9			2			1			1			
Objętość prostaty [cm ³]	23	30,8 +/- 11,1	32,7	11	37,3 +/- 9,5	38	6	35,2 +/- 9,2	34,5	1	44	44	0,124*
≤ 34	13			4			3			0			0,561
> 34	10			7			3			1			
Długość obserwacji [lata]	23	3,0 +/- 0,79	3,2	11	3,2 +/- 0,6	3,1	6	3,2 +/- 0,7	3,4	1	3,8	3,8	0,562*

	≤ 3,2	12			6			2		0			0,822	
	> 3,2	11			5			4		1				
Nadir PSA [ng/ml]		23	0,2 +/- 0,3	0,1	11	0,4 +/- 0,4	0,4	6	1,4 +/- 2,6	0,3	1	3,6	3,6	0,082*
	≤ 0,17	16			2			2			1			0,01
	> 0,17	7			9			4			0			
Czas do nadir [miesiące]		23	21,3 +/- 13,9	18	11	26,1 +/- 13,9	30	6	26,5 +/- 16,4	30	1	9	9	0,531*
	≤ 24	12			5			3			0			1
	> 24	11			6			3			1			
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]		-	-	-	11	0,7 +/- 1,1	0,4	6	3,2 +/- 1,7	2,6	1	1,13	1,13	0,014*
	≤ 0,7	-			8			0			0			0,004
	> 0,7	-			3			6			1			
Czas do wzrostu PSA		-	-	-	11	18,9 +/- 6,4	18	6	21 +/- 6	21	1	12	12	0,403*
	≤ 21				6			4			1			1
	> 21				4			2			0			
PTV [cm3]		23	31,8 +/- 12,4	31	11	30,8 +/- 7,3	30,2	6	33,1 +/- 6,9	32,5	1	34,2778	34,2778	0,789*
	≤ 32	14			7			3			0			0,692
	> 32	9			4			3			1			
D90 [%]		23	117,7 +/- 9,4	121,1	11	114,4 +/- 6	113,7	6	112,4 +/- 8,6	112,9	1	128,3	128,3	0,159*
	≤ 116	10			6			4			0			0,489
	> 116	13			4			2			1			
V100 [%]			96,5 +/- 2,7	97,63		95,8 +/- 2	95,9		94,7 +/- 3,4	94,9		99,2	99,2	0,212*
	≤ 97	9			8			4			0			0,127
	> 97	14			3			2			1			
V200 [%]			31,5 +/- 7,4	32,9		29,7 +/- 7,6	27,9		29,6 +/- 9	31,2		40,7	40,7	0,362
	≤ 31	9			7			3			0			0,409
	> 31	14			4			3			1			

Test Fisher-Freeman-Halton, * test Kuskala-Wallisa. Wyniki istotnie statystycznie podkreślono.

Porównanie podgrup grupy HDR

Zestawiono ze sobą cztery podgrupy grupy HDR: chorych z prawidłowym okresem obserwacji (HDR_Norma), z PSA Bounce (HDR_Bounce), wznową biochemiczną (HDR_BF) i wznową kliniczną (HDR_CF). Przeprowadzono analizę celem zbadania zależności między podgrupami a badanymi czynnikami klinicznymi i fizycznymi. Dane w skali interwałowej w podgrupach zostały poddane testom oceny rozkładu normalnego. Zmienne wieku, objętości prostaty, długość okresu obserwacji, PTV i V200 miały rozkład normalny w każdej podgrupie. Analizując te zmienne po teście Levene'a o jednorodności wariancji przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA). Dla pozostałych zmiennych w skali porządkowej i interwałowej przeprowadzono test Kurskale-Wallis'a. W przypadku wyników istotnych statystycznie przeprowadzono testy typu „post-hoc”.

Następnie dane w skali interwałowej zostały poddane testom oceny rozkładu normalnego w grupie HDR (cała grupa). Zmienne w grupie HDR wieku, objętości gruczołu, długości czasu obserwacji i PTV, miały rozkład normalny, a iPSA, amplituda wzrostu PSA, czas wystąpienia wzrostu PSA, nadir PSA, czas do nadir, D90, V100, V200, nie miały rozkładu normalnego. Następnie podzielono chorych w powyższych podgrupach HDR powyżej lub mniejsze i równe średniej ze zmiennej w zmiennych z rozkładem normalnym i powyżej lub mniejsze i równe medianie zmiennych bez rozkładu normalnego. Analizę przeprowadzono testem Fisher-Freeman-Halton i Chi²-Pearsona (Tabela 17).

W wynikach nie wykazano różnicy w wieku chorych między podgrupami ($p=0,288$) oraz nie wykazano zależności między chorymi poniżej 67 i powyżej 67 roku życia, a przydzielaniem do którejkolwiek z podgrup ($p=0,323$). Zaawansowanie kliniczne choroby w skali TNM nie miało wpływu na częstsze występowanie chorych w podgrupach ($p=0,181$). Występowanie chorych z wynikiem histopatologicznym w skali Gleason 7 lub ≤ 6 , nie było różne w poszczególnych podgrupach ($p=0,592$). Wartości iPSA w podgrupach nie były różne ($p=0,602$). Po podziale chorych z względu na stężenie iPSA powyżej 7,1 ng/ml lub mniejsze i równe, nie wykazano istotności statystycznej, między powyższym kryterium a występowaniem chorych w danej podgrupie ($p=0,902$). Nie znaleziono zależności między grupą ryzyka wznowy nowotworu i stosowaniem hormonoterapii, a zwiększoną szansą na wznowę biochemiczną, kliniczną, czy PSA Bounce w badanej grupie HDR, wartości p odpowiednio 0,944 i 0,087.

Objętość prostaty nie była różna w poszczególnych podgrupach badając testem ANOVA ($p=0,388$). Średnia objętości prostaty wynosiła 34 ml i podział chorych ze względu na tę wartość

w podgrupach nie wpływał na przydział do podgrup ($p= 0,298$). Długość czasu obserwacji nie była różna w badanych podgrupach ($p= 0,184$). Nie wykazano by podział chorych względem średniej długości czasu obserwacji wpływał na przynależność do podgrup ($p= 0,298$).

Wartość nadir PSA jaką chorzy osiągnęli w trakcie obserwacji istotnie różnicowała chorych między podgrupami w teście Kurskała-Wallis'a ($p = 0,020$). W testach „post hoc” nie wykazano różnicy. Podział chorych powyżej lub poniżej i równą medianie nadir PSA, która wynosiła 0,07 ng/ml istotnie różnicowała badane podgrupy w teście Fisher-Freeman-Halton ($p= 0,013$). W podgrupie z prawidłowym czasem obserwacji 65 % chorych miało nadir PSA poniżej mediany, a 35 % powyżej. W podgrupie HDR_Bounce 25% chorych miało nadir PSA poniżej mediany, a 75 % powyżej. Chorzy ze wznową biochemiczną identycznie jak z HDR_Bounce, a HDR_CF 100% miało nadir PSA powyżej mediany.

Czas do osiągnięcia nadir PSA nie był istotnie różny w badanych podgrupach ($p= 0,080$). Po podziale chorych na przypadki, które osiągnęły nadir PSA przed lub po 18 miesiącu obserwacji stwierdzono istotną zależność między podgrupami ($p= 0,015$). U chorych HDR_Norma 57% chorych osiągnęło nadir przed 18 miesiącem, a 43 % po 18 miesiącu. Chorzy w podgrupie HDR_Bounce w 17% mieli nadir PSA przed 18 miesiącem, po tym czasie występował u 83%. W podgrupie ze wznową biochemiczną 75% miało nadir przed 18 miesiącem a po tym czasie 25% chorych. Chorzy, u których zdefiniowano wznowę kliniczną mieli nadir PSA przed 18 miesiącem.

Mediana amplitudy wzrostu PSA w podgrupie HDR_Bounce wynosiła 0,7 ng/ml, w podgrupie chorych ze wznową biochemiczną 2,6 ng/ml, a wznową kliniczną 1,1 ng/ml. Wartości te były istotnie różne między podgrupami ($p= 0,011$). Po wykonaniu analizy „post-hoc” stwierdzono istotne różnice między podgrupą HDR_Bounce i HDR_BF ($p= 0,011$), różnice przedstawiono na wykresie typu ramka-wąsy (Rycina 18).



Rycina 18 Wykres typu ramka wąsy dla amplitudy wzrostu PSA dla podgrup chorych z PSA Bounce (HDR_Bounce) i wznową biochemiczną grupy HDR. Analiza „post hoc” ($p=0,011$).

Po podziale chorych w podgrupach ze względu na wartość mediany amplitudy wzrostu PSA dla całej grupy HDR (0,9 ng/ml) nie wykazano zależności między podziałem, a przydzieleniem do podgrupy w teście Fisher-Freeman-Halton ($p= 0,082$).

Czas do wzrostu PSA był istotnie różny u chorych z PSA Bounce (mediana 10,5 miesiąca), wznową biochemiczną (mediana 36 miesięcy) i wznową kliniczną (16,5 miesiąca) w teście Kurskala-Wallis’a ($p= 0,010$). W wykonanej analizie „post hoc” wykazano istotną różnicę między grupą HDR_Bounce i HDR_BF ($p= 0,011$). Różnice przedstawiono na wykresie typu ramka wąsy (Rycina 19).



Rycina 19 Wykres typu ramka wąsy czasu do wzrostu PSA dla podgrup chorych z PSA Bounce (HDR_Bounce) i wznową biochemiczną grupy HDR. Analiza „post hoc” p= 0,008.

Następnie podzielono chorych ze względu na medianę czasu do wzrostu PSA i wykazano istotny wpływ 12 miesiąca obserwacji na ryzyko wystąpienia PSA Bounce, wznowy biochemicznej i klinicznej. Chorzy z PSA Bounce w 75 % mieli wzrosty PSA w pierwszych 12 miesiącach obserwacji, a chorzy ze wznową biochemiczną w 100% po 12 miesiącu. Jeden pacjent ze wznową kliniczną miał wzrost PSA przed 12 miesiącem, a drugi po 12 miesiącu.

Przeprowadzając analizę czynników dozymetrycznych. Wartości D90, V100 nie była istotnie różna między podgrupami w teście Kurskala-Wallis’a osiągając wartości p odpowiednio 0,999 i 0,856. Po podziale chorych ze względu na wartość median zmiennych D90 i V100, nie wykazano istotnych różnic w rozkładzie przypadków w teście χ^2 Pearson’a. Wartości PTV i V200 nie były istotnie różne w badanych podgrupach w teście ANOVA osiągając wartości p odpowiednio 0,943 i 0,732, które nie pozwalały odrzucić hipotezy zerowej testu. Po podziale podgrup HDR_Norma, HDR_Bounce, HDR_BF, HDR_CF ze względu na średnie zmiennych PTV i V200 i przeanalizowaniu danych testem χ^2 -Pearson, nie otrzymano wyników istotnie

statystycznych (wartości p odpowiednio 0,856 i 0,902), co świadczy o braku zależności między badanymi parametrami. Wszystkie wyniki analiz przedstawiono w tabeli (Tabela 17).

Tabela 17 Zestawienie wyników analizy statystycznej między podgrupami chorych z grupy HDR z prawidłowym czasem obserwacji (HDR_Norma), ze zjawiskiem PSA Bounce (HDR_Bounce), ze wznową biochemiczna (HDR_BF), ze wznową kliniczną (HDR_CF).

	HDR_Norma			HDR_Bounce			HDR_BF			HDR_CF			poziom p
	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	n	Średnia +/- SD	Mediana	
Wiek [lata]	35	68,3 +/- 7,0	69	12	65,7 +/- 6,7	66,5	4	72,0 +/- 6,5	73,5	2	62,0 +/- 6,3	62,5	0,288**
≤ 67	15			7			1			2			
> 67	20			5			3			0			0,323
TNM													
T1c	20			9			1			-			
T2a	10			1			2			2			
T2b	2			0			0			-			
T2c	3			2			1			-			0,181
b.d	-			-			-			-			
Skala Gleason													
≤ 6	30			12			4			2			
7	5			0			0			-			0,592
b.d.							-			-			
iPSA ng/ml	35	7,0 +/- 2,8	6,5	12	8,5 +/- 3,7	7,9	4	7,1 +/- 1,4	6,8	2	6,9 +/- 1,97	6,995	0,602***
≤ 7,1	19			5			2			1			
> 7,1	16			7			2			1			0,902*
Grupa ryzyka													
niska	23			9			3			2			
pośrednia	12			3			1			-			0,944
Hormonoterapia													
nie	18			11			3			1			
tak	17			1			1			1			0,087*
Objętość prostaty [cm3]	35	34,1 +/- 14,0	33	12	28,9 +/- 12,1	28	4	38,5 +/- 13,2	40,4	2	43,5 +/- 3,5	43,5	0,388**
≤ 34	20			5			1			0			
> 34	15			7			3			2			0,298
Długość obserwacji [lata]	35	2,6 +/- 0,7	2,6	12	3,1 +/- 0,9	2,9	4	3,2 +/- 0,8	3,2	2	3,2 +/- 0,4	3,1685	0,184**
≤ 2,8 lat	20			5			1			0			
> 2,8 lat	15			7			3			2			0,298

nadir PSA [ng/ml]	35	0,1 +/- 0,3	0	12	0,4 +/- 0,4	0,3	4	0,5 +/- 0,4	0,5	2	0,8 +/- 0,9	0,762	<u>0,020***</u>
≤ 0,07	23			3			1			0			<u>0,013</u>
> 0,07	12			9			3			2			
Czas do nadir [miesiące]	35	17,9 +/- 15,0	18	12	28,5 +/- 13	33	4	14,2 +/- 7,5	13,5	2	4,5 +/- 2,1	4,5	0,080***
≤ 18	20			2			3			2			<u>0,015</u>
> 18	15			10			1			0			
Amplituda wzrostu PSA [ng/ml]	-	-	-	12	0,8 +/- 0,5	0,7	4	3,1 +/- 1,27	2,6	2	1,0 +/- 1,2	1,0635	<u>0,011**</u>
≤ 0,9				8			0			1			0,082
> 0,9				4			4			1			
Czas do wzrostu PSA [miesiące]	-	-	-	12	10,7 +/- 4,8	10,5	4	36 +/- 11	36	2	16,5 +/- 10,6	16,5	<u>0,01***</u>
≤ 12				9			0			1			<u>0,012</u>
> 12				3			4			1			
PTV [cm ³]	35	32,9 +/- 13,2	31,7	12	31,1 +/- 9,5	28,9	4	32,7 +/- 5,5	32,2	2	36,0 +/- 7,34	36,0248	0,943**
≤ 33 cm ³	20			7			2			1			0,988*
> 33 cm ³	15			5			2			1			
D90	35	95,8 +/- 7,6	97,5	12	97,9 +/- 3,6	97,8	4	97,9 +/- 2,6	98,1	2	97,7 +/- 6,6	97,7	0,966***
≤ 97,5	18			6			2			1			0,999
> 97,5	17			6			2			1			
V100	35	88 +/- 2,9	88,7	12	88,1 +/- 2,0	88,1	4	85,8 +/- 6,5	88,2	2	88,8 +/- 3,9	88,8	0,889***
≤ 88,2	17			7			2			1			0,856*
> 88,2	18			5			2			1			
V200	35	13,5 +/- 3,1	13	12	13,5 +/- 2,3	14,2	4	11,9 +/- 2,6	11,6	2	12,9 +/- 2,3	12,9	0,732**
≤ 13	19			5			2			1			0,902*
> 13	16			7			2			1			

Test Fisher-Freeman-Halton, *test Chi² – Pearsona, **test ANOVA dla prób niezależnych. ***test Kurskala-Wallis'a. Wyniki istotnie statystycznie podkreślono.

Podsumowanie

W przeprowadzonej analizie przedstawiono 94 pacjentów, 41 po brachyterapii LDR (grupa LDR) i 53 po brachyterapii HDR (grupa HDR). Porównując grupy ze sobą zaobserwowano, że w grupie LDR chorzy byli młodsi (mediana 64 lata) i dłużej obserwowani (mediana 3 lata) niż po brachyterapii HDR (mediana odpowiednio 69 i 2,8 lat). Brachyterapia HDR dostarczała wyższe dawki biologiczne (BED) niż brachyterapia LDR z medianą D_{90BED} odpowiednio 255 Gy, 180 Gy. Nie zaobserwowano różnic między grupą HDR i LDR w częstości występowania PSA Bounce, wznów biochemicznych i klinicznych u badanych pacjentów, a także w zaawansowaniu TNM, wynikach histopatologicznych w skali Gleason, częstości osób z leczeniem hormonalnym, różnicy w objętości gruczołów krokowych, wartości nadir PSA, czasu do osiągnięcia nadir PSA, amplitudy wzrostu PSA i czasu do wzrostu PSA.

Chorzy z prawidłowym okresem obserwacji (Norma) byli najliczniejszą podgrupą chorych łącznie 62 %, należeli zarówno do pośredniego jak i niskiego ryzyka wznowy i nie różnili się istotnie między grupą HDR i LDR. Zjawisko PSA Bounce wystąpiło u 24 % badanych. Po brachyterapii HDR PSA Bounce wystąpiło u 22% i charakteryzuje się wcześniejszym czasem wzrostu PSA (średnia 10,7 miesiąca) niż po brachyterapii LDR (średnio 18,9 miesięcy). Nie zaobserwowano wpływu pozostałych czynników klinicznych i dozymetrycznych u chorych po brachyterapii HDR i LDR z PSA Bounce.

Zjawisko wznowy biochemicznej wystąpiło w mojej pracy u 7 % badanych po brachyterapii HDR i u 14% po brachyterapii LDR. Mimo znacznej różnicy w procentowym rozkładzie chorych ze wznową biochemiczną między grupami nie była ona istotna statystycznie, a wyniki leczenia są porównywalne między metodami. Pacjenci ze wznową biochemiczną po brachyterapii LDR byli młodsi (mediana 58 lat) niż po brachyterapii HDR (mediana 72 lata). Pierwszy wzrost PSA zakończony obserwacją wznowy biochemicznej po brachyterapii LDR występował wcześniej (średnia 21 miesięcy) niż po brachyterapii HDR (średnia 36 miesięcy). Nie zaobserwowano by pozostałe czynniki kliniczne i dozymetryczne (PTV) różniły się po brachyterapii HDR i LDR ze wznową biochemiczną. Niepowodzenia leczenia zaobserwowane w dwóch przypadkach dotyczyły przerzutów odległych w pierwszych 2 latach po leczeniu, w jednym przypadku po brachyterapii HDR doszło do wznowy miejscowej.

Pacjenci w podgrupach LDR z prawidłowym okresem obserwacji, PSA Bounce, wznową biochemiczną lub kliniczną nie różnili się pod względem wieku. Wykazano natomiast, że chorzy przed 64 rokiem życia mają częściej PSA Bounce lub wznowę biochemiczną, a rzadziej prawidłowy okres obserwacji. Pacjenci w badanych podgrupach nie różnili się istotnie pod

względem wartości nadir PSA, ale osoby z PSA nadir powyżej 0,17 ng/ml częściej mieli PSA Bounce i wznowę biochemiczną, a rzadziej prawidłowy okres obserwacji. Amplituda wzrostu PSA była różna między chorymi z PSA Bounce (mediana 0,4 ng/ml), a ze wznową biochemiczną (mediana 2,6 ng/ml). Wartości 0,7 ng/ml istotnie dzieliła te podgrupy. Pacjenci ze wzrostem stężenia PSA powyżej 0,7 ng/ml, mieli częściej wznowę biochemiczną (100%) niż PSA Bounce (28%). Nie wykazano wpływu pozostałych czynników klinicznych i parametrów dozymetrycznych na podział badanych podgrup LDR.

W analizie wewnątrz grupy HDR wykazano między podgrupami HDR_Norma, HDR_Bounce, HDR_BF, HDR_CF wpływ wartości 0,07 ng/ml nadir PSA na rozkład pacjentów. Pacjenci z nadir PSA poniżej 0,07 ng/ml częściej mieli prawidłowy okres obserwacji, a rzadziej PSA Bounce, wznowę biochemiczną lub kliniczną. Amplituda wzrostu PSA była istotnie różna w badanych podgrupach, i w analizie „post hoc” wykazano istotną różnicę między grupą HDR_Bounce (mediana 0,7 ng/ml), a HDR_BF (mediana 2,6 ng/ml). Próg amplitudy 0,9 ng/ml natomiast nie wpływał istotnie na rozkład pacjentów w podgrupach. Czas do wzrostu PSA był istotnie różny między podgrupami grupy HDR. W analizie „post hoc” wykazano, że różnica ta dotyczy pacjentów z PSA Bounce (mediana 10,5 miesiąca) i z wznową biochemiczną (mediana 36 miesięcy). W analizie pozostałych czynników klinicznych i czynników dozymetrycznych nie wykazano istotnego wpływu na badane podgrupy HDR.

Dyskusja

Brachyterapia RGK jest jednym ze standardów leczenia. Skuteczność tego leczenia, jako samodzielna metoda lub w skojarzeniu z EBRT jest uznana i jest równoważna lub według niektórych doniesień w pewnych przypadkach nawet wyższa w porównaniu do samodzielnego leczenia z pól zewnętrznych i prostatektomii [79].

Zmienność stężenia PSA po radioterapii różni się znacznie od stężeń po zabiegu operacyjnym. Stężenie PSA po radykalnej prostatektomii spada do wartości około zera w czasie kilku tygodni po leczeniu. Po radioterapii stężenie PSA spada i osiąga nadir w ciągu kilku lat, ale pozostaje cały czas wykrywalne z powodu niszczenia i śmierci komórek nowotworowych w długim okresie czasu [63]. Efektem tej sytuacji są różne kryteria niepowodzenia leczenia dla technik zabiegowych i radioterapii. Radioterapia RGK cechuje się dużym zróżnicowaniem czasu leczenia, czasem deponowania dawki i metodą, co wpływa na wahania stężeń PSA w trakcie obserwacji po leczeniu. Szczególnym przypadkiem jest zjawisko PSA Bounce, które może powodować trudne sytuacje kliniczne ze względu na możliwość imitacji wznowy biochemicznej. Lekarze i pacjenci muszą być świadomi istnienia łagodnych wahań stężenia PSA po radioterapii. Długo trwające zjawisko PSA Bounce może prowadzić do niepokoju pacjenta, wprowadzenia niepotrzebnych badań dodatkowych, biopsji gruczołu krokowego, a nawet wdrożenia leczenia ratunkowego. Pacjenci powinni być kontrolowani w jednostkach mających doświadczenie w obserwacji chorych po radioterapii RGK. Jest to spowodowane obecnie obowiązującymi niedoskonałymi kryteriami wznowy biochemicznej choroby i zjawiska PSA Bounce. Konieczne jest posiadanie definicji, która będzie minimalizować ryzyko pomyłki. Etiologia zjawiska PSA Bounce jak wspomniano nie jest do końca poznana. Pruthi i wsp. już w 2000 roku podkreślił, że wahania stężenia PSA po brachyterapii u części pacjentów może być wyjaśnione czynnikami, które występują także u zdrowych ludzi [80]. Prestigiacomo i Stamey przedstawili w swojej pracy, że wahania stężenia PSA u osób bez patologii gruczołu krokowego wynoszą około 35 % , z czego 24 % związane jest z fizjologicznymi wahaniami, a 11 % wynika z niedokładności laboratoryjnych, dlatego w części badań na ten temat używano procentowej definicji zjawiska PSA Bounce [81]. Warto też zwrócić uwagę na jeden z wniosków z pracy Caloglu i wsp. z 2011 roku analizującej PSA Bounce. Mianowicie wykazano, że zwiększona ilość pomiarów PSA, była istotnie związana z ilością PSA Bounce w analizie wieloczynnikowej (18 vs 1,7, $p=0,014$) [82].

Prace analizujące zjawisko PSA Bounce po samodzielnej brachyterapii dotyczą głównie chorych po leczeniu z użyciem implantów stałych. Większość z nich stosuje próg wzrostu stężenia PSA na poziomie 0,2 ng/ml, który wydaje się być obecnie standardem. Stosując tą wartość progową PSA Bounce występuje od 28% do 49 % pacjentów [59, 83]. Zakres wzrostu stężenia PSA w przedstawionych pracach wynosi od 0,1 do 0,8 ng/ml, choć część autorów wprowadziła formę procentową od >15% do >35% [60, 71, 82, 84]. Taka rozpiętość granic zjawiska wpływa na ilość zaobserwowanych PSA Bounce od 2,5% do 88% [66, 72]. Ilość obserwowanych PSA Bounce jest odwrotnie proporcjonalna do wysokości progu, który zastosujemy (stosując próg 0,2 ng/ml otrzymujemy połowę więcej wyników niż stosując wyższe progi) [62]. Wyższy próg PSA Bounce może być mniej czuły, ale ostatecznie może powodować mniej niepotrzebnych interwencji diagnostycznych i leczniczych w czasie obserwacji pacjenta.

Prace mówiące o kinetyce PSA u chorych po samodzielnej brachyterapii HDR są dwie. Obie pochodzą z USA. Pierwsza praca pochodzi z grupy badaczy z Wiliam Beaumont Hospital z Minnesoty, a druga Uniwersytetu z Kalifornii. W pierwszej pracy McGrath i wsp. analizowali wpływ hormonoterapii na PSA Bounce u chorych w 46 % z hormonoterapią neoadjuwantową po EBRT + HDR BT (n= 407) lub samodzielnej HDR BT (n= 93) lub samodzielnej LDR BT(n= 191). PSA Bounce zaobserwowano częściej po brachyterapii HDR niż LDR i leczeniu skojarzonym przyjmując próg 0,3 ng/ml (46 % - HDR , 36 – LDR, 34 % - EBRT+HDR, p = 0,04) i także przyjmując próg 0,5 ng/ml (29 % - HDR , 16% – LDR, 18 % - EBRT+HDR, p = 0,02). McGrath i wsp. analizował progi PSA Bounce od 0,1 ng/ml do 4,0 ng/ml [85]. Mehta i wsp. z Uniwersytetu z Kalifornii opisał występowanie PSA Bounce po samodzielnej brachyterapii HDR u 43% z 157 pacjentów przyjmując próg wzrostu 0,2 ng/ml [86].

W mojej pracy zastosowano najczęściej wybierany próg 0,2 ng/ml i zaobserwowano 22 % przypadków PSA Bounce ($\geq 0,2$ ng/ml) w grupie HDR, a 26 % w grupie LDR. Nie stwierdzono istotnej różnicy w ilości zjawisk PSA Bounce w badanych grupach. Wynik ten koreluje z danymi przedstawionymi w literaturze. W analizie podgrup grupy LDR wykazano wpływ progu 0,7 ng/ml jako istotnie różnicujący podgrupy, ale zastosowanie wyższego progu (0,9 ng/ml) w analizie grupy HDR nie wpływało na podział podgrup (p= 0,082).

Wiek

Wpływ wieku na zjawisko PSA Bounce był najczęściej poruszany w literaturze w kontekście zmienności stężenia PSA u chorych po leczeniu raka gruczołu krokowego. Jest to najczęściej

raportowany czynnik ryzyka zjawiska PSA Bounce. W większości prac, które znalazły zależność między wiekiem a zjawiskiem PSA Bounce, wskazywały, że im młodszy pacjent tym większe ryzyko wahań PSA. Zakres lat zawierał się między 60-70 rokiem życia [59, 86]. W pracy Stock i wsp. pacjenci, którzy byli w wieku poniżej 65 roku życia mieli zjawisko PSA Bounce w 38% w porównaniu do 24 % u starszych pacjentów w piątym roku obserwacji ($p=0.009$) [65]. W pracy Critz i wsp. zaobserwowano, że pacjenci w wieku ≤ 60 roku życia mają dwa razy częściej PSA Bounce niż chorzy po 71 roku życia [60]. Das i wsp. nie zaobserwował związku między wiekiem a PSA Bounce, ale wykluczył chorych, którzy mieli ejakulację w okresie zjawiska PSA Bounce [71]. Wysłunięto parę hipotez, które mogłyby wytłumaczyć wpływ wieku na zjawisko PSA Bounce, ponieważ jego wpływ wydaje się najsilniejszy z wszystkich omawianych czynników. Wytłumaczeniem tego związku może być fakt, że młodszy pacjenci mają większą produkcję androgenów i bardziej aktywne komórki gruczołowe w nabłonku prostaty. Jednakże część gruczołowa prostaty najczęściej zwiększa się z wiekiem, co mogłoby sugerować odwrotny wpływ wieku na stężenie PSA i jego wahania. Ponadto współżycie seksualne powoduje wzrost wartości PSA, a młodszy pacjenci z większym prawdopodobieństwem są aktywni seksualnie, co może tłumaczyć wpływ wieku na zmienność stężenia PSA [87]. Jednakże połączenia aktywności seksualnej z częstością zjawiska PSA Bounce nie udało się jednoznacznie wykazać [70]. Udało się natomiast wykazać, że zachowanie potencji istotnie wpływa na częstość występowania PSA Bounce w analizie jednoczynnikowej, ale w wieloczynnikowej istotny był tylko już wiek chorego [63]. Dodatkowo w pracy Critz i wsp. wykazano, że wiek istotnie wpływał na częstość PSA Bounce, ale także predysponował do wcześniejszego wystąpienia zjawiska, niższego nadiru PSA przed wzrostem, dużej amplitudy wzrostu, wielokrotnych zjawisk PSA Bounce i dłuższego czasu trwania, niż u starszych pacjentów. W pracy Thompson i wsp. przeanalizowano 1006 pacjentów po brachyterapii LDR i zaobserwowano PSA Bounce w 25 przypadkach stosując definicję wznowy biochemicznej nadir PSA + 2 ng/ml. Pacjenci ci byli młodszy (średnia 59 lat) od chorych ze wznową biochemiczną (średnia 66 lat, $p < 0,001$) [72]. Kanai i wsp. analizując chorych tylko po samodzielnej LDR BT określił wpływ wieku poniżej 67 roku życia jako predysponującego do PSA Bounce [88]. Toledano i wsp określił ten wiek na 70 lat [83]. W grupie badaczy z Australii Zwahlen opisał wpływ młodszego wieku na wystąpienie PSA Bounce wysokości 0,2-0,4 ng/ml, ale nie na wahania PSA od 15% do 35 % [89]. W pracy Mazon i wsp. analizującej 198 chorych po samodzielnej brachyterapii LDR zaobserwował PSA Bounce u 35 pacjentów i stwierdził istotny wpływ młodszego wieku na częstość PSA Bounce w analizie

jednoczynnikowej i wieloczynnikowej ($p= 0,0032$ i $p= 0,0016$) [90]. Podobnie w pracy Metha i wsp. w grupie chorych po samodzielnej brachyterapii HDR zauważył w analizie jedno i wieloczynnikowej, że pacjenci poniżej 55 roku życia mają istotnie większe ryzyko PSA Bounce (OR 2,22 $p= 0,001$) [86].

W moim badaniu zaobserwowano, że pacjenci w grupie LDR byli istotnie młodsi (średnia 64 lata) niż w HDR (67,8 lat). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości PSA Bounce, wznowy biochemicznej, klinicznej, ale także prawidłowego czasu obserwacji między grupami LDR i HDR mimo istotnej różnicy wieku między grupami (Tabela 11). W analizie między odpowiednimi podgrupami chorych ze wznową biochemiczną była istotna różnica w wieku. Mediana wieku u chorych ze wznową biochemiczną LDR_BF wynosiła 57 lat, a HDR_BF 73 lata (Tabela 14). W dalszej analizie tych chorych zaobserwowano istotną różnicę w czasie do wzrost PSA po leczeniu, między grupą LDR_BF, który wynosił 21 miesięcy, a w grupą HDR_BF 36 miesięcy. Porównując podgrupy LDR (LDR_Norma, LDR_Bounce, LDR_BF, LDR_CF) wykazano, że są istotne różnice w liczbie chorych powyżej i poniżej 64 roku życia i jest to czynniki predysponujący do PSA Bounce. Większość chorych po brachyterapii LDR z PSA Bounce lub wznową biochemiczną jest w wieku poniżej 64 roku życia, a z prawidłowym okresem obserwacji w wieku powyżej 64 roku życia. Wyniki te są podobne do przedstawionych w przytoczonych pracach, w których granica wieku wynosiła od 55 do 70 roku życia. Mimo wpływu powyższego progu 64 lat na przynależność do podgrupy LDR nie zaobserwowano różnicy wieku między badanymi podgrupami ($p= 0,141$) (Tabela 16). W grupie chorych po brachyterapii HDR nie zauważono różnicy rozkładu wieku chorych w poszczególnych podgrupach.

Zaawansowanie kliniczne

Większość omawianych prac analizujących zmienność stężenia PSA badało wpływ zaawansowania klinicznego. W większości prac nie wykazano wpływu zaawansowania klinicznego i związanej z tym grupą ryzyka na zjawisko PSA Bounce. Jednakże w kilku pracach wykazano taki związek. W pracy Critz i wsp. u pacjentów, którzy byli w zaawansowaniu T2, częściej obserwowano PSA Bounce niż u chorych z T1 w analizie jednoczynnikowej (66 vs 34 % $p= 0,04$) [87]. Merrick i wsp. zauważył, że zaawansowanie kliniczne było istotnym czynnikiem ryzyka PSA Bounce w analizie wieloczynnikowej, ale bez jednoznacznego stwierdzenia o wpływie wyższego zaawansowania na PSA Bounce [59]. W pracy Makarewicza

i wsp. obejmująca chorych po brachyterapii HDR w skojarzeniu z EBRT zauważano istotny wpływ iPSA na wystąpienie PSA Bounce. Pacjenci z PSA Bounce mieli istotnie wyższe iPSA (16,7 vs 14,7 ng/ml $p=0,045$) [73].

Wspomniana praca Mehta i wsp. jako jedyna do tej pory przeanalizowała wpływ czynników klinicznych na kinetykę PSA u chorych po samodzielnej brachyterapii HDR. W tym badaniu zauważono w analizie wieloczynnikowej, że im mniejszy wynik w skali Gleason tym większe prawdopodobieństwo PSA Bounce (Odds ratio 1,52, $p=0,045$).

W mojej pracy nie zauważono częstszego zaawansowania klinicznego w skali TNM, wpływu iPSA czy wyniku histopatologicznego w skali Gleason, oraz związanej z tym klasyfikacji do grupy ryzyka na zmienność stężenia PSA i rokowanie chorych w grupie HDR i LDR. Ponadto nie zauważano różnicy w rozkładzie zaawansowania klinicznego między chorymi w podgrupach PSA Bounce, wznowy biochemicznej i prawidłowym okresem obserwacji oddzielnie w grupach HDR i LDR. Zaawansowanie kliniczne nie było różne u chorych po brachyterapii LDR i HDR, którzy mieli wznowę biochemiczną, PSA Bounce i prawidłowy okres obserwacji. Można stwierdzić, że porównywane podgrupy były podobnie zaawansowane klinicznie. Ponadto wewnątrz grupy LDR i HDR nie zaobserwowano by chorzy z PSA Bounce i wznową biochemiczną byli bardziej zaawansowani klinicznie niż chorzy z prawidłowym okresem obserwacji. Warto nadmienić, że w moim badaniu była włączona grupa pośredniego ryzyka RGK, której wskazania do samodzielnej brachyterapii są jeszcze dyskutowane.

Wielkość gruczoł krokowego jest powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka występowania PSA Bounce ze względu na zwiększoną ilość tkanki gruczołowej. Jednakże tylko 2 badania wykazały istotny wpływ tego czynnika na PSA Bounce. Stock i wsp. przedstawił, że chorzy z większymi gruczołami, mieli o 23 % większe ryzyko PSA Bounce po 5 latach obserwacji [65]. W badaniu Merrick i wsp. zaobserwował, że objętość strefy przejściowej, a nie objętość prostaty była czynnikiem predykcyjnym. Stwierdzono, że zwiększone ryzyko PSA Bounce może być związane z łagodnym przerostem prostaty (BPH), który może w inny sposób reagować na radioterapię niż komórki złośliwe [91]. Jednakże w pracy Crook i wsp. także analizowano wielkość strefy przejściowej i nie zaobserwowano takiej zależności [63]. W mojej pracy nie zauważano zależności między wielkością prostaty, a występowaniem PSA Bounce, wznów, czy prawidłowego okresu obserwacji w grupie HDR i LDR. Brak także różnicy wielkości gruczołu w badanych podgrupach.

Hormonoterapia

Doniesień na temat PSA Bounce po leczeniu hormonalnym nie ma tak dużo jak bez HT i dotyczą głównie chorych po brachyterapii LDR lub EBRT. Leczenie hormonalne istotnie wpływa na wartość PSA, co każdy może potwierdzić w codziennej praktyce klinicznej. Wpływ wartości testosteronu na PSA Bounce był badany w pracy Akyola i wsp., w której analizowano wpływ terapii hormonalnej mierząc stężenie testosteronu i częstości PSA Bounce, BF u 83 chorych po konformalnej teleterapii. Akyol wykazał, że wzrost stężenia testosteronu ma wpływ na zwiększenie częstości PSA Bounce [75]. Wzrost PSA kilka miesięcy po neoadjuwantowej hormonoterapii jest efektem powrotu stężenia testosteronu do stężenia przed leczeniem [63, 80]. Pickles i wsp. przeprowadził analizę 2030 pacjentów po EBRT (1581 pacjentów) i brachyterapii (449 pacjentów) z hormonoterapią i bez. PSA Bounce występowało częściej u pacjentów leczonych brachyterapią z hormonoterapią niż po brachyterapii bez hormonoterapii (89% vs 71,4 p<0,001). Dodatkowo PSA Bounce występował wcześniej u chorych po leczeniu hormonalnym dla całej grupy (13 vs 20 miesiąc) [66]. Patel i wsp. przedstawił, że hormonoterapia nie wpływa na częstość PSA Bounce, a także nie wpływa na amplitudę wzrostu [92]. Podobnie Ciezki i wsp. , który zaobserwował PSA Bounce u 30 z 62 (48,4%) pacjentów bez hormonoterapii, a u 45 ze 100 po hormonoterapii. (p= 0,67) [58]. Toledano i wsp. stwierdził, że neoadjuwantowa hormonoterapia była istotnym czynnikiem wystąpienia PSA Bounce w analizie wieloczynnikowej. Ponadto hormonoterapia nie wpływała na ilość PSA Bounce, wysokość wzrostu i czas jego trwania [83]. Bostancic i wsp. stwierdził niewielkie różnice w ilości PSA Bounce, u chorych z i bez hormonoterapii [93]. McGrath o wsp. w analizie 691 pacjentów, po leczeniu skojarzonym (EBRT + BT) i samodzielnej brachyterapii, jako jedna z niewielu prac zawierała chorych po samodzielnej brachyterapii HDR, nie zauważył wpływu hormonoterapii na częstość PSA Bounce. Zastosował progi od 0,1 do 2,0 ng/ml i wartości bieżącego nadiru (current nadir – ostaną najniższą wartość PSA). Natomiast zauważono istotne zwiększenie częstości PSA w grupie z hormonoterapią używając wartości absolutnego nadiru (najniższa wartość PSA w całym czasie obserwacji) na wszystkich progach o średnio 10 % oprócz progu 2 ng/ml. Ponadto hormonoterapia wydłużała czas trwania PSA Bounce, który wydłużał się także ze wzrostem amplitudy i wynosił średnio dla tej grupy od 461 do 765 dni [80].

W mojej pracy nie zauważono zależności między rozkładem chorych z hormonoterapią, a wystąpieniem PSA Bounce, wznów biochemicznych i klinicznych wewnątrz grupy LDR i HDR. Nie występowała także różnica w częstości stosowania hormonoterapii między grupami

HDR i LDR, także między chorymi, u których stwierdzono PSA Bounce, wznowę biochemiczną i prawidłowy okres obserwacji.

Nadir PSA

Wpływ nadir PSA osiągniętego przez pacjenta na wystąpienie PSA Bounce był także przedmiotem badań. Merrick i wsp. po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej wykazał, że jedynym istotnym predykatorem wystąpienia PSA Bounce było stężenie nadir PSA. W badaniu Merricka podzielono chorych na trzy grupy w zależności od wysokości nadiru PSA. Pacjenci z nadir PSA $<0,2$ ng/ml byli mniej narażeni na PSA Bounce niż grupy z PSA nadir 0,2-0,5 ng/ml i 0,5-1,0 ng/ml z częstością odpowiednio 20%, 50%, 80% ($p < 0,001$). Badacze zauważyli, że pierwszy pomiar PSA po samodzielnej brachyterapii LDR ($n=93$) i w skojarzeniu z EBRT ($n=125$), był czynnikiem predykcyjnym PSA Bounce. Średnia wartość stężenia miesiąc po leczeniu u pacjentów bez PSA Bounce wyniosła 0,72 ng/ml, a z PSA Bounce 1,24 ng/ml ($p < 0,001$) [59].

W mojej pracy mediana nadir PSA jaką pacjenci osiągnęli po brachyterapii LDR i HDR wynosiła odpowiednio 0,17 i 0,07 ng/ml, ale różnica ta nie była istotna ($p=0,092$). Nadir PSA był czynnikiem, który istotnie różnicował podgrupy chorych (Norma, Bounce, BF i CF) oddzielnie w grupie po brachyterapii LDR jak i w grupie HDR. Próg 0,17 ng/ml wartości nadir PSA u pacjentów po brachyterapii LDR istotnie różnicował badane podgrupy. W tej grupie pacjenci z prawidłowym okresem obserwacji w 70% osiągnęli stężenia poniżej progu, a chorzy z PSA Bounce i wznową biochemiczną odpowiednio 54% i 50 % ponad próg ($p= 0,01$). Po brachyterapii HDR zauważono różnice przy progu 0,07 ng/ml. Chorzy z normalnym czasem obserwacji mieli wartości poniżej progu w 63%, a chorzy z PSA Bounce lub BF w 25 % odpowiednio. Pozwalało to istotnie zróżnicować podgrupy ($p= 0,013$). Mimo zastosowania w moim badaniu dwóch różnych metod brachyterapii czas do osiągnięcia PSA nadir analizując grupy łącznie z chorymi ze wznową biochemiczną i kliniczną nie był nieistotnie różny, a średnia czasu wynosiła w całej grupie HDR 19,5 w LDR 23,7 miesiąca ($p= 0,197$). Czas do osiągnięcia nadiru PSA był różny, ale jedynie wewnątrz grupy po brachyterapii HDR. Pacjenci, którzy mieli PSA Bounce, osiągnęli PSA nadir w 83 % po 18 miesiącu, a chorzy z prawidłowym okresem obserwacji w 57 % przed 18 miesiące. Osoby ze wznową biochemiczną w 75% przed okresem 18 miesięcy. Zależność ta była istotnie statystycznie ($p= 0,015$).

PSA Bounce a wznowa biochemiczna

Znajomość i znaczenie PSA Bounce w praktyce klinicznej jest bardzo duże, ponieważ stwarza możliwości błędnego stwierdzenia niepowodzenia leczenia, czyli wznowy. Zjawisko PSA Bounce zostało już dość dobrze przedstawione w literaturze po brachyterapii LDR, ale jego wpływ na kontrolę biochemiczną po brachyterapii pacjenta nadal jest dyskutowany. Po samodzielnej teleterapii zjawisko to jest czynnikiem predysponującym do wznowy biochemicznej. We wspomnianej już pracy Horowitz, który analizował retrospektywnie publikacje na temat PSA Bounce po samodzielnej EBRT do roku 2006 stwierdził, że występuje ono u ok. 20 % używając definicji wzrostu 0,4 ng/ml. Dodatkowo u pacjentów po teleradioterapii grupa wysokiego ryzyka RGK i wiek <70 predysponowały do wznowy po 5 latach. W analizie wieloczynnikowej iPSA, wynik histopatologiczny w skali Gleason i dawka całkowita miały istotny wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy. Pacjenci po teleterapii dawką <70 Gy, z Gleason 2 do 6 i iPSA <10 ng/ml mają prawdopodobieństwo wystąpienia PSA Bounce o wartości 0,65 ng/ml. Po leczeniu dawką >70 Gy, z Gleason 2 do 6 i iPSA > 20 ng/ml mają większe prawdopodobieństwo PSA Bounce wysokości 0,9 ng/ml [76]. Patel i wsp. analizował chorych po brachyterapii leczonych w 2/3 hormonoterapią z medianą czasu obserwacji 38 miesięcy. Zauważył, że chorzy z PSA Bounce (u 28% badanych) nie mieli wznów biochemicznych stosując definicje ASTRO (100%). W grupie chorych bez wahań PSA (u 72%) zaobserwował wznowy biochemiczne w 8 % przypadków (p= 0,018) [92]. Ciezki i wsp. w grupie chorych z dłuższym czasem obserwacji (mediana 73 miesiące) zaobserwował u osób z PSA Bounce brak wznowy biochemicznej u 96 %, a w 79 % bez PSA Bounce stosując kryteria ASTRO, a 100 % i 92 % odpowiednio stosując kryteria Phoenix [58]. W pracy Hinnena i wsp. przeanalizowano 975 pacjentów po brachyterapii z medianą czasu obserwacji 6 lat i zaobserwowano silny związek między PSA Bounce (u 32 % pacjentów), a wynikami leczenia. Zauważył istotnie statystycznie zmniejszenie śmiertelności z powodu raka prostaty w grupie z PSA Bounce 0,3 % w porównaniu do chorych bez wahań PSA 6,1%, ale także wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od choroby, i kontroli biochemicznej po 10 lat u chorych z PSA Bounce odpowiednio 88%, 99%, 90% a w grupie chorych bez PSA Bounce 82%, 93%, 70% [94]. Caloglu i wsp. analizując różne definicje PSA Bounce (od $\geq 0,2$, do $\geq 0,8$ ng/ml) wykazał, że jedyną definicją która wpływała istotnie na wyniki kontroli biochemicznej po 5 latach był próg 0,2 ng/ml. Chorzy z PSA Bounce 0,2 ng/ml nie mieli wznowy biochemicznej po 5 latach obserwacji w 97,7 % , a bez PSA Bounce w 97 % (p= 0,0011) [82]. W pracy Mazerona i wsp. zaobserwowano tylko jeden przypadek chorego z PSA

Bounce i ze wznową biochemiczną, a po 64 miesiącach obserwacji zjawisko PSA Bounce było istotnie skorelowane z przeżyciem wolnym od choroby ($p=0,039$) [90].

W pracy przeglądowej dokonanej przez Benrstein i wsp. analizowano wpływ PSA Bounce na wyniki leczenia. Ze 115 prac, po zastosowaniu kryteriów włączenia do badania ostatecznie przeanalizowano 6 prac. Łącznie analiza obejmowała 3011 pacjentów, po samodzielnej brachyterapii LDR z użyciem (jodu 125 lub palladu 103). W 5 z 6 prac używano definicji Phoenix, a próg PSA Bounce wynosił 0,2 ng/ml. W jednej pracy użyto progu 0,1 ng/ml. Mediana okresu obserwacji była w zakresie 45-72 miesięcy, a mediana czasu do PSA Bounce wynosiła 17,4 do 19,5 miesiąca. PSA Bounce występował u chorych od 27,4 do 50 %. Stwierdzono istotną różnicę między wynikami z poszczególnych badań (Cochrane's $Q=10,25$, a $p=0,086$) [95]. W wynikach zaobserwowano, że PSA Bounce u chorych po brachyterapii istotnie zmniejszało ryzyko wznowy biochemicznej (HR = 0,42, 95% CI: 0,3-0,59; $p<0,001$) [95].

Oprócz wpływu PSA Bounce na ryzyko wznowy biochemicznej dodatnie bądź ujemne konieczne jest wprowadzenie parametrów mogących różnicować te dwa zdarzenia. Zdefiniowanie takiego parametru pozwoliłoby uspokoić pacjenta z łagodnym wzrostem PSA, a w innym przypadku wprowadzić konieczną diagnostykę rzeczywistej wznowy unikając drogich procedur takich jak biopsja, czy PET-TK ze znakowaną choliną. Obecnie tylko poprzez obserwację chorych możemy określić czy wzrost PSA zakończy się wznową czy PSA Bounce. Zjawisko wznowy biochemicznej wystąpiło w mojej pracy u 7 % po brachyterapii HDR i u 14% po brachyterapii LDR. Mimo znacznej różnicy w procentowym rozkładzie chorych ze wznową biochemiczną między grupami nie była ona istotna statystycznie i wyniki leczenia są porównywalne między metodami ($p=0,497$, Tabela 11). Pacjenci w grupie LDR ze wznową biochemiczną byli młodsi (średnia 59 lat) od chorych w grupie HDR (średnia 72 lata $p=0,027$, Rycina 14), oraz otrzymali mniejszą dawkę $D90_{BED}$. W mojej pracy był tylko 2 przypadki PSA Bounce spełniających kryteria wznowy biochemicznej jeden z grupy HDR z i drugi z grupy LDR co daje łącznie 2,12 %, ale wzrosty te okazały się łagodne. Mimo ograniczeń wynikających z definicji Phoenix wydaje się ona bardziej dokładna w przewidywaniu wyników leczenia niż kryteria ASTRO u osób leczonych samodzielną brachyterapią LDR lub EBRT, co leżało u podstaw wprowadzenia tej definicji [68]. Zmienność stężenia PSA u chorych po brachyterapii HDR mimo pewnych różnic jest porównywalna z brachyterapią LDR, co potwierdza moja praca. Kryteria wznowy biochemicznej Phoenix wydają się wystarczająco swoiste dla brachyterapii HDR, dlatego zostały przyjęte do oceny tej metody.

Kuban i wsp. porównał 12 różnych definicji wznowy biochemicznej u 2693 pacjentów po samodzielnej brachyterapii LDR. Wykazał, że PSA nadir + 2 ng/ml charakteryzuje się najlepszym wyważeniem między czułością 70 % a specyficznością 89 % [96]. Podobne wnioski otrzymał Pickles i wsp., ale na mniejszej liczbie chorych [66]. Jednakże we wspomnianej pracy Thompson i wsp. z 2010 roku przedstawił przypadki pacjentów, którzy mieli wzrost stężenia PSA > 2ng/ml czyli wypełniali kryteria wznowy biochemicznej, ale w 44 % okazało się ostatecznie być PSA Bounce [72]. W pracach Crook i wsp. i Mitchell i wsp. zaobserwowano przypadki, które spełniały kryteria wznowy biochemicznej co dotyczyło 7,5 do 15 % [63, 70]. U tych pacjentów w ciągu pierwszych 3 lat biopsja prostaty nie mogłaby rozróżnić wznowy od PSA Bounce. Reed i wsp. przedstawił 8 przypadków, u których przeprowadzono biopsję ze wzrostami PSA od 2.6 do 8,5 ng/ml powyżej nadiru w czasie od 9-25 miesiąca po brachyterapii. Wyniki biopsji zawierały komórki rakowe, ale w trakcie obserwacji chorych bez leczenia wartości PSA powróciły u do wartości z przed wzrostu u wszystkich pacjentów [97].

Opisany brak 100 % swoistości kryteriów wznowy biochemiczne spowodował pojawienie się nowych definicji. Patel i wsp. zaproponował, aby stężenie PSA Bounce nie powinno przekraczać iPSA [92]. Specyficzność tej definicji została potwierdzona przez Mitchella i wsp., który opisał tylko 1 chorego z przekroczoną wartością iPSA w grupie PSA Bounce spełniających kryteria wznowy biochemicznej (7% z wszystkich PSA Bounce). W związku z charakterystyką okresu czasu występowania PSA Bounce Ghilezan i wsp. zaproponował definicję wznowy biochemicznej jako nadir PSA + 5 ng /ml w ciągu pierwszych 24 miesięcy po leczeniu , a następnie + 2 ng /ml. Te kryteria obserwacji mogą mieć lepszą swoistość od definicji Phoenix szczególnie dla chorych w wieku poniżej 60 roku życia [98]. Crook i wsp. zaproponowała, by nie wprowadzać dodatkowej diagnostyki i leczenia ratunkowego do stężenia PSA 10 ng/ml [63].

W mojej pracy, jak już wspomniano, amplituda wzrostu PSA na poziomie 0,7 ng/ml istotnie różnicowała chorych po brachyterapii LDR w podgrupach LDR_Norma, LDR_BF, LDR_CF $p=0,004$. Amplituda wzrostu PSA była tylko różna między podgrupą LDR_BF i LDR_Bounce ($p=0,011$, Tabela 16), a nie między wszystkimi podgrupami. Po brachyterapii HDR amplituda wzrostu PSA była różna między podgrupami HDR_Bounce i HDR_BF ($p=0,011$, Tabela 17), ale analizowany próg 0,9 ng/ml nie wpływał na podział chorych na podgrupy ($p=0,082$).

Czas do wzrostu PSA był jednym z najbardziej użytecznych narzędzi w różnicowaniu wznowy biochemicznej od PSA Bounce. W większości prac PSA Bounce występował w okresie od 12 -24 miesiąca po brachyterapii i występował u ok. 1/3 pacjentów [70]. Critz i wsp. zauważył, że

po brachyterapii LDR występują PSA Bounce do 36 miesiąca w 92 % przypadków [60]. Merrick i wsp. opisał 83 % PSA Bounce w pierwszych 30 miesiącach po leczeniu [59]. Ciezki i wsp. opisał, że BF pojawiają się po medianie czasu obserwacji 22,3 miesięcy stosując definicję Phoenix, a PSA Bounce po 15,1 miesiącach obserwacji [58]. Podobne wnioski wysunęła Crook i wsp., która zaobserwowała PSA Bounce średnio po 15,2 miesiącach, a BF po 30,9 i Mazoni i wsp. obserwując PSA Bounce po 17 , BF po 27,8 miesiącach [63, 90]. W większości analizowanego piśmiennictwa nie diagnozowano PSA Bounce po 60 miesiącu obserwacji [62]. Toledano i wsp. w swojej pracy opisał 161 zaobserwowanych wzrostów PSA o co najmniej 0,1 ng/ml, w 92% procentach występowały one w pierwszych 3 latach obserwacji . Należy jednak być świadomym, że PSA Bounce może się przeciągać nawet do 5 roku po leczeniu, na czas wystąpienia może wpływać wiek, hormonoterapia, i zastosowany radioizotop. Critz w przytoczonej już pracy, zaobserwował, że chorzy w wieku <70 roku życia mieli PSA Bounce 19-20 miesięcy, >71 roku życia w ok. 25 miesięcy po brachyterapii LDR ($p=0,002$) [87]. W badaniu Bostancic i wsp. średni czas wstąpienia PSA Bounce nie był istotnie różny u chorych z leczeniem hormonalnym i bez po brachyterapii LDR z użyciem izotopu I^{125} ale pojawiał się wcześniej po leczeniu izotopem Pd^{103} [93].

W mojej analizie ze względu na różne rodzaje zastosowanej brachyterapii o różnej mocy dawki i czasie leczenia można by się spodziewać różnicy w czasie do wzrostu PSA między grupami. Czas do wzrostu PSA istotnie różnił się między grupami LDR i HDR u osób z PSA Bounce, występował wcześniej po brachyterapii HDR średnio po 10,7 miesiąca, a po LDR po 18,9 miesiąca. Podobnie czas do wzrostu u osób z BF był różny między chorymi w grupie LDR (21 miesięcy) i HDR (36 miesięcy) $p = 0,020$. Efektem tego, że czas do wzrostu PSA w grupie BF w grupie HDR występował później, a PSA Bounce wcześniej zniósł to różnice w porównaniu ogólnym między grupą LDR i HDR w czasie do wzrostu PSA. Czas do wzrostu PSA był czynnikiem predykcyjnym u chorych z PSA Bounce (mediana 10,5 miesiąca), BF (mediana 36 miesięcy) w grupie HDR ($p= 0,01$). Ta praca jest pierwszym doniesieniem o wcześniejszym występowaniu PSA Bounce u chorych po brachyterapii HDR niż po brachyterapii LDR.

Efekt różnicy w czasach występowania pierwszego wzrostu PSA przed PSA Bounce i BF w mojej pracy po brachyterapii HDR okazała się łatwiejsza w obserwacja pacjentów (w rozróżnieniu PSA Bounce i BF). Po brachyterapii LDR pierwszy wzrost PSA przed PSA Bounce (18,9 miesiąca)i BF (21 miesiąc)może się pokrywać czasowo i się nakładać. Wpływ rodzaju leczenia na czas do wzrostu PSA może być dość trudny do wytłumaczenia. Opóźnienie czasu do wzrostu PSA zakończonego wznową biochemiczną może być spowodowany

większym biologicznym ekwiwalentem dawki deponowanym przez brachyterapię HDR ($D_{90_{BED}}$), która była większa na każdym poziomie analizy między grupami LDR (mediana 180 Gy) i HDR (mediana 255 Gy). Czas obserwacji chorych po brachyterapii LDR obejmuje czas rozpadu źródła, który jest rzeczywistym czasem leczenia, co wpływa na moment wystąpienia odpowiednich zdarzeń w porównaniu do HDR BT.

Czynniki fizyczne

W tej pracy analizowano brachyterapię HDR i LDR, które pod względem przeprowadzania zabiegów różnią się w niewielkim stopniu. Metody te pod względem dozymetrycznym różnią się znacznie. W badanych publikacjach nie znalazłem pracy analizującej wpływ parametrów dozymetrycznych po brachyterapii HDR z zmiennością stężenia PSA. Większość doniesień analizujących ten temat dotyczy chorych po brachyterapii LDR. W większości prac używano izotopu jodu 125 , w kilku pracach zastosowano u części chorych palladu 103 . W pracy Merrick i wsp. zauważono, że leczenie I^{125} wiąże się z dwa razy częściej występującym PSA Bounce w porównaniu z izotopem palladu 103 (17 % vs 33 %) u pacjentów bez hormonoterapii [59]. W innej pracy tej grupy badaczy stwierdzono nawet trzykrotnie częściej PSA Bounce po leczeniu I^{125} w porównaniu do Pd^{103} (45,7% vs 14%), ale jak wspomniano, wcześniejsze wystąpienie PSA Bounce u chorych po leczeniu Pd^{103} [93].

Badano także wpływ dawki całkowitej na zmienność stężenia PSA po brachyterapii. W pracy Stock i wsp. wykazano, że dawka >160 Gy dla I^{125} była związana z istotnym wzrostem częstości PSA Bounce po 5 latach obserwacji (38% vs 24 %). Według autorów miało to mieć wpływ na zapalenie poradiacyjne gruczołu krokowego [65]. Podobnie Toledano i wsp. stwierdził, że $D_{90} >200$ Gy jest związane z większym ryzykiem wystąpienia PSA Bounce [83]. Natomiast Merrick i wsp. stwierdził że $D_{90} <115\%$ i $V_{150} <55\%$ są czynnikami które silnie korelują z PSA Bounce. Zasugerował, że wyższe dawki będą wpływać na zmniejszenie się objętości raka gruczołu krokowego i tkanek zdrowych, co ma wpłynąć na zmniejszenie częstości wahań PSA [59]. Podobne wyniki miał Halon i wsp., który zauważył, że mniejsza dawka z EBRT łączy się z większą ilości PSA Bounce [99]. Jednakże należy podkreślić, że zjawisko PSA Bounce może mieć różne przyczyny u chorych po EBRT i BT.

W mojej pracy zestawiono ze sobą dwa rodzaje brachyterapii o różnych dawkach całkowitych. Po przeliczeniu powyższych dawek na BED stwierdzono istotnie większy BED w grupie HDR w porównaniu do LDR (255 Gy vs 174 Gy $p < 0,001$) i w każdej z odpowiednich podgrup (Norma, PSA Bounce, BF, CF). Nie korelowało to z różnicą w ilości PSA Bounce, kontrolą

klinięzną i biochemięzną chorych (Tabela 11). W analizie między podgrupami grupy LDR i oddzielnie HDR nie wykazano wpływu parametrów PTV, D90, V100, V200 na rozkład pacjentów w podgrupach (Tabela 16, Tabela 17). Dane z mojej pracy są odmienne od wyników Merricka i wsp., według którego niższe dawki mogą zwiększać częstotć PSA Bounce. Pacjenci w grupie LDR nie mieli częściej PSA Bounce w porównaniu do HDR mimo mniejszych dawek BED. W mojej pracy nie badano opisanej wartości V150, ale po podziale chorych według przytaczanego parametru $D90 > 116\%$ i $< 116\%$ nie wykazano by ten podział istotnie różnicował badanych wewnątrz grupy LDR, jak donosił Merrick i wsp. [59]. Dane Toledano i wsp. Stock i wsp. nie korelują z wynikami osiągniętymi przez chorych z grupy HDR, którzy otrzymali większe dawki w porównaniu do zawartych w przytoczonych analizach, a wartości te miały mieć przełożenie na częstotć PSA Bounce i wznów biochemicznych [65, 83].

Wnioski

1. Odsetek chorych, u których stwierdzono PSA Bounce był podobny po brachyterapii LDR i HDR (średnio 26 i 22%). Wzrost stężenia PSA predysponujący do PSA Bounce występował wcześniej po brachyterapii HDR (średnia 10,7 miesiąca) niż po brachyterapii LDR (średnio 18,9 miesięcy).
2. Odsetek chorych, u których stwierdzono wznowę biochemiczną był podobny po brachyterapii LDR i HDR (średnio 10 %). Wzrost stężenia PSA predysponujący do wznowy biochemicznej występował wcześniej po brachyterapii LDR (średnia 21 miesięcy) niż po brachyterapii HDR (średnia 36 miesięcy).
3. Czynniki predysponującymi do wystąpienia PSA Bounce oraz wznowy biochemicznej po brachyterapii LDR były wiek (średnia <64 r. ż.) i nadir PSA (mediana >0,17 ng/ml).
4. Czynniki predysponującymi do wystąpienia PSA Bounce po brachyterapii HDR były nadir PSA (mediana >0,07 ng/ml) i czas do wzrostu PSA (mediana <12 miesiąca). Czynniki predysponującymi do wznowy biochemicznej w tej grupie były nadir PSA (mediana >0,07 ng/ml) oraz czas do wzrostu PSA (mediana >12 miesięcy).
5. Nie wykazano wpływu innych wybranych czynników klinicznych, hormonoterapii i badanych parametrów dozymetrycznych na wstąpienie PSA Bounce i wznowy biochemicznej.

Streszczenie

Wprowadzenie

Badanie stężenia antygenu PSA w surowicy jest najczęściej stosowaną metodą monitorowania odpowiedzi na leczenie raka gruczołu krokowego. Stężenie PSA po brachyterapii zmniejsza się stopniowo, ale zwykle pozostaje wykrywalny. Zmienność stężenia PSA w surowicy krwi u chorych z rakiem gruczołu krokowego po brachyterapii LDR jest dość dobrze opisana w literaturze. Obecnie nie ma wielu prac przedstawiających zmienność stężenia PSA u pacjentów z raka gruczołu krokowego po brachyterapii HDR oraz porównania tej grupy bezpośrednio z chorymi po brachyterapii LDR.

Cele pracy:

Celem głównym pracy jest analiza wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych predysponujących do pojawienia się istotnych łagodnych wzrostów stężenia antygenu PSA ($>0,2$ ng/ml – PSA Bounce) we krwi u chorych z rakiem gruczołu krokowego po brachyterapii HDR i LDR. Celem dodatkowym jest określenie wybranych czynników klinicznych i dozymetrycznych predysponujących do wznowy biochemicznej u chorych z rakiem prostaty po brachyterapii HDR i LDR.

Materiał i metodyka

Zakwalifikowano do badania 94 pacjentów, 41 po samodzielnej brachyterapii LDR raka gruczołu krokowego (grupa LDR) i 53 po samodzielnej brachyterapii HDR (grupa HDR) przeprowadzonej w Zakładzie Brachyterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii w okresie czerwca 2008 roku do grudnia 2010. Zakwalifikowani chorzy byli z zaawansowaniem w skali TNM od T1c do T2c, iPSA od 1,5 do 19,6 ng/ml z rozpoznaniem histopatologicznie gruczolakorakiem prostaty (Skala Gleason ≤ 7), należeli do niskiej i pośredniej grupy ryzyka. 33 pacjentów było poddanych hormonoterapii. Pacjenci otrzymali techniką brachyterapii LDR TD = 144-145 Gy, a techniką brachyterapii HDR 3 x 15 Gy lub 3 x 10,5 Gy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3 lata.

Przyjęto jako określenie PSA Bounce wzrost $\geq 0,2$ ng/ml oraz jako próg wznowy biochemicznej nadir PSA +2,0 ng/ml. Podzielono badane grupy na podgrupy chorych z prawidłowym okresem obserwacji (Norma), z PSA Bounce (Bounce), ze wznową biochemiczną (BF) i kliniczną (CF). Analizowano wpływ parametrów klinicznych i dozymetrycznych między grupą HDR i LDR oraz odpowiednimi podgrupami. Następnie analizowano wpływ powyższych parametrów oddzielnie wewnątrz grupy HDR i LDR. Analizę statystyczną przeprowadzono przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Porównując grupy ze sobą zaobserwowano, że w grupie LDR chorzy byli młodsi (mediana 64 lata) i dłużej obserwowani (mediana 3 lata) niż w grupie po brachyterapii HDR (mediana odpowiednio 69 i 2,8 lat). Brachyterapia HDR dostarczała wyższe dawki biologiczne (BED) niż brachyterapia LDR z medianą $D_{90_{BED}}$ odpowiednio 255 Gy, 180 Gy, także w analizie między podgrupami HDR i LDR. Zjawisko PSA Bounce wystąpiło u 24 % badanych i równie często w obu grupach. Po brachyterapii HDR PSA Bounce charakteryzuje się wcześniejszym czasem do wzrostu PSA (średnia 10,7 miesiąca) niż po brachyterapii LDR (średnio 18,9 miesięcy). Wznowa biochemiczna wystąpiła u 10 % badanych i równie często w obu grupach ($p=0,497$). Pacjenci ze wznową biochemiczną po brachyterapii LDR byli młodsi (mediana 58 lat), niż po brachyterapii HDR (mediana 72 lata). Czas do wzrostu PSA zakończony obserwacją wznowy biochemicznej po brachyterapii LDR występował wcześniej (średnia 21 miesięcy), niż po brachyterapii HDR (średnia 36 miesięcy). Nie zaobserwowano aby pozostałe czynniki kliniczne, dozymetryczne i stosowanie hormonoterapii różniły się po brachyterapii HDR i LDR.

W grupie LDR chorzy przed 64 rokiem życia mieli częściej PSA Bounce lub wznowę biochemiczną, a rzadziej prawidłowy okres obserwacji. Pacjenci z nadir PSA powyżej 0,17 ng/ml częściej mieli PSA Bounce i wznowę biochemiczną, a rzadziej prawidłowy okres obserwacji. Amplituda wzrostu PSA $<0,7$ ng/ml predysponowała do PSA Bounce, a $>0,7$ ng/ml do wznowy biochemicznej.

W grupie HDR wykazano, że pacjenci z nadir PSA poniżej 0,07 ng/ml częściej mieli prawidłowy okres obserwacji, a rzadziej PSA Bounce, wznowę biochemiczną lub kliniczną. Amplituda wzrostu PSA była różna w badanych podgrupach (HDR_Norma, HDR_Bounce, HDR_BF, HDR_CF), i w dalszej analizie wykazano istotną różnicę między grupą HDR_Bounce (mediana 0,7 ng/ml), a HDR_BF (mediana 2,6 ng/ml). Pacjenci z czasem do wzrostu PSA poniżej 12 miesiąca byli predysponowani do PSA Bounce, a powyżej 12 miesiąca do BF. W analizie pozostałych czynników klinicznych, dozymetrycznych i stosowaniu hormonoterapii nie wykazano istotnego wpływu na badane podgrupy HDR.

Wnioski

Odsetek chorych, u których stwierdzono PSA Bounce był podobny po brachyterapii LDR i HDR (średnio 26 i 22%). Wzrost stężenia PSA predysponujący do PSA Bounce występował wcześniej po brachyterapii HDR (średnia 10,7 miesiąca) niż po brachyterapii LDR (średnio 18,9 miesięcy). Odsetek chorych, u których stwierdzono wznowę biochemiczną był podobny

po brachyterapii LDR i HDR (średnio 10 %). Wzrost stężenia PSA predysponujący do wznowy biochemicznej występował wcześniej po brachyterapii LDR (średnia 21 miesięcy) niż po brachyterapii HDR (średnia 36 miesięcy).

Czynnikami predysponującymi do wystąpienia PSA Bounce oraz wznowy biochemicznej po brachyterapii LDR były wiek (średnia <64 r. ż.) i nadir PSA (mediana >0,17 ng/ml). Czynniki predysponującymi do wystąpienia PSA Bounce po brachyterapii HDR były nadir PSA (mediana >0,07 ng/ml) i czas do wzrostu PSA (mediana <12 miesięcy). Czynniki predysponującymi do wznowy biochemicznej w tej grupie były nadir PSA (mediana >0,07 ng/ml) oraz czas do wzrostu PSA (mediana >12 miesięcy).

Nie wykazano wpływu innych analizowanych czynników klinicznych, dozymetrycznych i stosowania hormonoterapii na wystąpienie PSA Bounce i wznowy biochemicznej.

Abstract

Introduction

The level of PSA in serum is the most common method of monitoring prostate cancer patients after definitive treatment. PSA after brachytherapy decreases gradually, but usually remains detectable. The variability of PSA in the blood serum of patients with prostate cancer after brachytherapy LDR is quite well described in the literature. Currently, there is a lack of data about the PSA serum kinetics in patients after HDR brachytherapy and its comparison to patients treated with permanent implants (LDR).

Objectives of work:

The main goal of this work is to analyze clinical and dosimetric factors predisposing to the emergence of significant increases in the PSA level (PSA Bounce > 0.2 ng / ml) in the blood serum of patients with prostate cancer after HDR and LDR brachytherapy. The secondary goal was to assess clinical and dosimetric factors predisposing to biochemical failure after HDR and LDR brachytherapy.

Materials and methods

94 patients were qualified to the study. 41 patients were after LDR brachytherapy for prostate cancer (group LDR) and 53 after HDR brachytherapy (HDR group) carried out at the Department of Brachytherapy in Greater Poland Cancer Centre from June 2008 to December 2010. The patients were from T1c to T2c , iPSA from 1.5 to 19.6 ng / ml with histological diagnosed prostate adenocarcinoma (Gleason Scale < 7) and belonged to the low and intermediate risk of recurrence. 33 patients had androgen deprivation therapy. Patients were treated with LDR brachytherapy to TD = 144-145 Gy, and with HDR brachytherapy 3 x 15 Gy or 3 x 10.5 Gy. Median follow-up were 3 years.

The PSA Bounce threshold was >0.2 ng/ml and the biochemical failure definition was nadir PSA $+2.0$ ng/ml. The HDR and LDR groups were divided into subgroups of patients with a normal follow-up (Norma), with PSA Bounce (Bounce), with biochemical failure (BF) and clinical failure (CF). The influences of clinical and dosimetric parameters were assessed between HDR and LDR group than between corresponding subgroups. Afterwards, the influences of these parameters were assessed separately within the groups HDR and LDR. Statistical analysis was performed assuming significance level $p < 0.05$.

Results

It was observed that the group LDR patients were younger (median 64 years) and longer observed (median 3 years) than the HDR brachytherapy group (median, 69 and 2.8 years). HDR brachytherapy provides higher biological dose (BED) than the LDR brachytherapy, respectively, with a median D_{90BED} 255 Gy , 180 Gy , including the analysis of corresponding subgroups. PSA Bounce occurred in 24 % of patients. After HDR brachytherapy PSA Bounce occurred in 22% and is characterized by an earlier time to PSA increase (average 10.7 months) than after brachytherapy LDR (average 18.9 months). Biochemical recurrence occurred in average in 10,5% cases, in 7 % of patients after HDR brachytherapy and in 14 % after LDR brachytherapy ($p = 0.497$) . Patients with biochemical failure after brachytherapy LDR were younger (median 58 years) than the HDR brachytherapy (median 72 years) . The time to PSA increase in BF group after LDR brachytherapy occurred earlier (mean 21 months) than after brachytherapy HDR (average 36 months). There were no other dosimetric and clinical factors (including hormonotherapy), that were different between HDR and LDR group.

It has been shown in group LDR that patients before 64 years of age were more likely to PSA Bounce or biochemical follow-up and less to normal PSA kinetics during follow-up. Patients with PSA nadir above 0.17 ng / ml were more likely to have a PSA Bounce and biochemical failure than normal follow-up. The amplitude of the PSA was different between patients with PSA Bounce (median of 0.4 ng / ml), and biochemical failure (median of 2.6 ng / ml), and 0.7 ng/ml PSA level significantly divided the subgroups (LDR_Norma, LDR_Bounce, LDR_BF, LDR_CF). Patients with increase of PSA levels above 0.7 ng / ml were more likely to have biochemical failure (100 %) than PSA Bounce (28 %).

In analysis between HDR subgroups it was demonstrated that patients with PSA nadir below 0.07 ng/ml were more likely to have normal follow-up than PSA Bounce, BF, CF. The amplitude of the PSA increases were significantly different between subgroups (HDR_Norma, HDR_Bounce, HDR_BF, HDR_CF). The further analysis demonstrated only a significant difference between the subgroup HDR_Bounce (median 0.7 ng/ml) and HDR_BF (median 2.6 ng/ml). The time to PSA increase was significantly different between the subgroups of the group HDR. It applies to patients with PSA Bounce (median 10.5 months) and biochemical failure (median 36 months). The analysis of others dosimetric and clinical factors (including hormonotherapy) didn't show significant effect on the studied HDR subgroups.

Conclusions

The percentage of patients who had a PSA Bounce once was similar after brachytherapy LDR and HDR (average 26 and 22%). The increase in PSA predisposing to PSA Bounce occurred earlier after HDR brachytherapy (mean 10.7 months) than after brachytherapy LDR (average 18.9 months). The proportion of patients with biochemical failure was similar after LDR and HDR brachytherapy (average 10%). The increase in PSA predisposing biochemical failure occurred earlier after LDR brachytherapy (mean 21 months) than after HDR brachytherapy (average 36 months).

Predisposing factors for PSA Bounce and biochemical failure after brachytherapy LDR were age (mean <64 years of age.) and nadir PSA (median > 0.17 ng / ml). Predisposing factors for PSA Bounce after HDR brachytherapy were nadir PSA (median > 0.07 ng / ml) and time to PSA increase (median <12 months). Predisposing factors for biochemical failure in this group were the PSA nadir (median of > 0.07 ng / ml) and the time to an increase in PSA (median > 12 months).

There was no influence of other analyzed clinical, dosimetric factors and use of hormone therapy to occurrence of the PSA Bounce and biochemical failure.

Spis tabel i rycin

Ryciny:

Rycina 1 Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka prostaty w Polsce od 1999 -2010 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów 2013 [1]	7
Rycina 2 Krystalograficzna budowa ludzkiego specyficznego antygenu gruczołu krokowego (PSA) wg Menez'a [8].....	8
Rycina 3 Zabieg brachyterapii LDR. Na zdjęciu po lewej przedstawiono harpun stabilizujący z wyciągniętą kotwiczką na końcu i sprężynką blokującą po środku. Po prawej przedstawiono moment wprowadzania harpuna stabilizującego do miększu gruczołu krokowego pod kontrolą USG.	29
Rycina 4 Zabieg brachyterapii LDR. Po lewej na zdjęciu moment wprowadzania implantów stałych do miększu gruczołu krokowego. Po prawej widok stacji planowania w trakcie zabiegu.....	30
Rycina 5 Schemat analizy statystycznej w przeprowadzonym badaniu. 1 – analiza między grupą LDR i HDR. 2 – analiza między odpowiednimi podgrupami grup LDR i HDR	38
Rycina 6 Schemat analizy statystycznej (strzałki kropkowane) między podgrupami grupy LDR	39
Rycina 7 Schemat analizy statystycznej nr 3 (strzałki kropkowane) między podgrupami grupy HDR ..	40
Rycina 8 Wykres typu ramka-wąsy wieku pacjentów w grupie LDR i HDR. Różnica wieku jest istotnie różna w teście t $p= 0,016$	43
Rycina 9 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, oceniony testem Manna-Whitneya jako istotnie różny $p< 0,001$	44
Rycina 10 Wykres typu ramka-wąsy długości obserwacji pacjentów w grupie LDR i HDR, oceniony testem t , jako istotnie różny $p= 0,040$	45
Rycina 11 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR_Norma i HDR_Norma, w podgrupie chorych z prawidłowym okresem obserwacji, oceniony testem Manna-Whitneya jako istotnie różny $p< 0,001$	49
Rycina 12 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych z PSA Bounce oceniony testem Manna-Whitneya jako istotnie różny $p< 0,001$	51
Rycina 13 Wykres typu ramka-wąsy czasu do wzrostu PSA pacjentów w grupie LDR_Bounce i HDR_Bounce oceniony testem t , jako istotnie różny $p= 0,003$	52
Rycina 14 Wykres typu ramka-wąsy wieku pacjentów ze wznową biochemiczną w grupie LDR(LDR_BF) i HDR(HDR_BF), oceniony testem Manna-Whitneya, jako istotnie różny ($p= 0,023$)	54
Rycina 15 Wykres typu ramka-wąsy $D90_{BED}$ pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych ze wznową biochemiczną oceniony testem t , jako istotnie różny ($p = 0,008$).	55
Rycina 16 Wykres typu ramka-wąsy czasu do wzrostu PSA pacjentów w grupie LDR i HDR, w podgrupie chorych ze wznową biochemiczną oceniony testem t jako istotnie różny ($p = 0,020$).	56
Rycina 17 Wykres typu ramka-wąsy wartości amplitudy wzrostu PSA między podgrupą chorych z PSA Bounce i wznową biochemiczną w grupie LDR. Po analizie post-hoc wykazano istotną różnicę ($p= 0,011$).....	61
Rycina 18 Wykres typu ramka wąsy dla amplitudy wzrostu PSA dla podgrup chorych z PSA Bounce (HDR_Bounce) i wznową biochemiczną grupy HDR. Analiza „post hoc” ($p=0,011$).....	67
Rycina 19 Wykres typu ramka wąsy czasu do wzrostu PSA dla podgrup chorych z PSA Bounce (HDR_Bounce) i wznową biochemiczną grupy HDR. Analiza „post hoc” $p= 0,008$	68

Tabele:

Tabela 1. Klasyfikacja TNM rak gruczołu krokowego według UICC/AJCC (6. edycja z 2002 r.).....	12
Tabela 2 Grupy ryzyka raka prostaty wg NCCN.....	13
Tabela 3 Zalecane dawki całkowite na gruczoł krokowy dla brachyterapii LDR RGK.....	18
Tabela 4 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych grupy LDR.....	26
Tabela 5 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych grupy HDR.....	27
Tabela 6 Przyjęte wartości dawek ograniczających (DVC) w brachyterapii LDR gruczołu krokowego w Wielkopolskim Centrum Onkologii.....	31
Tabela 7 Przyjęte wartości dawek ograniczających (DVC) w brachyterapii HDR gruczołu krokowego w Wielkopolskim Centrum Onkologii.....	33
Tabela 8 Zestawienie parametrów klinicznych i dozymetrycznych zebranych z historii chorób i planów leczenia analizowanych pacjentów z przyporządkowanymi skalami opisowymi.....	37
Tabela 9 Zestawienie wyników obserwacji grupy LDR.....	41
Tabela 10 Zestawienie danych z obserwacji grupy HDR.....	42
Tabela 11 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR.....	47
Tabela 12 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR z prawidłowym okresem obserwacji.....	50
Tabela 13 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych chorych z PSA Bounce w grupach LDR(LDR_Bounce) i HDR(HDR_Bounce).....	53
Tabela 14 Porównanie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR ze wznową biochemiczną.....	57
Tabela 15 Przedstawienie czynników klinicznych i dozymetrycznych grup LDR i HDR ze wznową kliniczną.....	59
Tabela 16 Zestawienie wyników analizy statystycznej chorych po brachyterapii LDR w podgrupach chorych z prawidłowym czasem obserwacji (PSA Norma), z PSA Bounce (PSA Bounce), wznową biochemiczną (BF) i wznową kliniczną (CF).....	63
Tabela 17 Zestawienie wyników analizy statystycznej między podgrupami chorych z grupy HDR z prawidłowym czasem obserwacji (HDR_Norma), ze zjawiskiem PSA Bounce (HDR_Bounce), ze wznową biochemiczną (HDR_BF), ze wznową kliniczną (HDR_CF).....	70

Załącznik – Zgoda Komisji Bioetycznej

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Warszawa: Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie; 2013 [updated 19-11-2010; cited 2013 16-11-2013]; Strona www: <http://85.128.14.124/krn/>.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013 Apr;49 (6):1374-403.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013 Jan;63 (1):11-30.
4. Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2013;9 (supl. B).
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, et al. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *The New England Journal of Medicine*. 1987;317 (15):909-16.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative Urology*. 1979;17 (2):159-63.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*. 2004 May 27;350 (22):2239-46.
8. Menez R, Michel S, Muller BH, Bossus M, et al. Crystal structure of a ternary complex between human prostate-specific antigen, its substrate acyl intermediate and an activating antibody. *Journal of Molecular Biology*. 2008 Feb 29;376 (4):1021-33.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England Journal of Medicine*. 2009 Mar 26;360 (13):1310-9.
10. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England Journal of Medicine*. 2009 Mar 26;360 (13):1320-8.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *European Urology*. 2013 Oct 6.
12. Mohler JL. Joint Statement by Members of the NCCN Prostate Cancer Guidelines Panel. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013 Nov 1;11 (11):1310-2.
13. Hoppe RT, Phillips TL, Roach MI. *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*, 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier; 2010.
14. Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
15. Otori M, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *The Journal of Urology*. 1999 Feb;161 (2):500-4.
16. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2003 Mar-Apr;16 (2):95-101.
17. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *The Urology*. 2007 Jun;69 (6):1095-101.
18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for

- clinically localized prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*. 1998 Sep 16;280 (11):969-74.
19. Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997 Mar 15;37 (5):1067-70.
 20. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Jul 19;367 (3):203-13.
 21. Hsu I-C, Yamada Y, Vigneault E, Pouliot J. American Brachytherapy Society Prostate High-Dose Rate Task Group. *American Brachytherapy Society Guidelines 2008* [cited 2010 15-03-2010]; Strona www: <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.
 22. Aronowitz JN, Grimard L, Robison R. Precedence for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2010 May-Jun;10 (3):201-7.
 23. Paschkis R, Tittinger W. *Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms*. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1910;48:1715-6.
 24. Barringer BS. Radium in the Treatment of Prostatic Carcinoma. *Annals of Surgery*. 1924 Dec;80 (6):881-4.
 25. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp DA. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au198); a follow-up report. *The Journal of Urology*. 1954 May;71 (5):628-33.
 26. Whitmore WF, Jr., Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *The Journal of Urology*. 1972 Dec;108 (6):918-20.
 27. Charyulu KK. Transperineal interstitial implantation of prostate cancer: a new method. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1980 Sep;6 (9):1261-6.
 28. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, et al. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *The Journal of Urology*. 1983 Aug;130 (2):283-6.
 29. Makrewicz R. *Brachyterapia HDR*. wydanie 1. Gdańsk: Via Medica; 2004.
 30. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J, Meertens H, et al. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Leuven, Belgia: ACCO; 2002.
 31. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology*. 2000 Dec;57 (3):315-21.
 32. Rosenthal SA, Bittner NHJ, Beyer DC, Demanes DJ, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;79 (2):335-41.
 33. Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P, Kubaszewska M, et al. *Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego*. *Polish Journal of Urology*. 2007;60 (7):5-11.
 34. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2013 Mar;5 (1):33-41.
 35. Skowronek J. Brachytherapy in the therapy of prostate cancer - an interesting choice. *Contemporary Oncology*. 2013;17 (5):407-12.
 36. Boda-Heggemann J, Kohler FM, Wertz H, Ehmann M, et al. Intrafraction motion of the prostate during an IMRT session: a fiducial-based 3D measurement with Cone-beam CT. *Radiotherapy & Oncology*. 2008;3:37.
 37. Ten Haken RK, Forman JD, Heimburger DK, Gerhardsson A, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991 Jun;20 (6):1317-24.

38. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, 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.
39. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2003 Nov 15;57 (4):944-52.
40. Nguyen BD, Schild SE, Wong WW, Vora SA. Prostate brachytherapy seed embolization to the right renal artery. *Brachytherapy*. 2009 Jul-Sep;8 (3):309-12.
41. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, Cummins-Holder C, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009 Jan 1;73 (1):61-8.
42. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010 May-Jun;60 (3):194-201.
43. Cha CM, Potters L, Ashley R, Freeman K, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999 Sep 1;45 (2):391-5.
44. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999 Jul 1;44 (4):789-99.
45. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, et al. Fifteen-Year Biochemical Relapse-Free Survival, Cause-Specific Survival, and Overall Survival following I(125) Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010 Sep 21.
46. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, et al. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2010 Oct;33 (5):481-8.
47. Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002 Feb 1;52 (2):453-60.
48. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2001 Jan 1;49 (1):61-9.
49. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000 Oct 1;48 (3):675-81.
50. Burchardt W, Skowronek J, Łyczek J. Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - alternatywa we wczesnym stopniu zaawansowania. *Przegląd Urologiczny*. 2012;4 (74):33-5.
51. Waterman FM, Dicker AP. Impact of postimplant edema on V(100) and D(90) in prostate brachytherapy: can implant quality be predicted on day 0? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002 Jul 1;53 (3):610-21.

52. Joiner M, van der Kogel A. Basic Clinical Radiobiology 4th Edition: Hodder Education; 2009.
53. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2002 Jan 1;52 (1):6-13.
54. Hsu IC, Pickett B, Shinohara K, Krieg R, et al. Normal tissue dosimetric comparison between HDR prostate implant boost and conformal external beam radiotherapy boost: potential for dose escalation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000 Mar 1;46 (4):851-8.
55. Pinkawa M, Fishedick K, Piroth MD, Gagel B, et al. Prostate-specific antigen kinetics after brachytherapy or external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonal therapy. *Urology.* 2007 Jan;69 (1):129-33.
56. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2001 Sep 1;51 (1):31-40.
57. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2006 Mar 15;64 (4):1140-50.
58. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2006 Feb 1;64 (2):512-7.
59. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, et al. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2002 Oct 1;54 (2):450-6.
60. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, et al. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2000 Apr;163 (4):1085-9.
61. Wallner KE, Blasko J, Dattoli MJ. Evaluating cancer status. SmartMedicine Press Seattle 1997.
62. Caloglu M, Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology.* 2009 Dec;74 (6):1183-90.
63. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, et al. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2007 Oct 1;69 (2):426-33.
64. Gaztanaga M, Crook J. Interpreting a rising prostate-specific antigen after brachytherapy for prostate cancer. *International Journal of Urology.* 2013 Feb;20 (2):142-7.
65. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2003 Jun 1;56 (2):448-53.
66. Pickles T. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2006 Apr 1;64 (5):1355-9.
67. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1997 Mar 15;37 (5):1035-41.

68. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Jul 15;65 (4):965-74.
69. Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology*. 2000 May;18 (2):160-5.
70. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, et al. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology*. 2008 Jul;88 (1):102-7.
71. Das P, Chen MH, Valentine K, Lopes L, et al. Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002 Nov 1;54 (3):698-702.
72. Thompson A, Keyes M, Pickles T, Palma D, et al. Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125)I prostate brachytherapy: Can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010 Oct 1;78 (2):415-21.
73. Makarewicz R, Roszkowski K, Lebioda A, Reszke J, et al. PSA bounces after brachytherapy HDR and external beam radiation therapy for prostate cancer. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2006;11 (5):217-22.
74. Kirilova A, Damyanovich A, Crook J, Jezioranski J, et al. 3D MR-spectroscopic imaging assessment of metabolic activity in the prostate during the PSA "bounce" following 125iodine brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;79 (2):371-8.
75. Akyol F, Ozyigit G, Selek U, Karabulut E. PSA bouncing after short term androgen deprivation and 3D-conformal radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma and the relationship with the kinetics of testosterone. *European Urology*. 2005 Jul;48 (1):40-5.
76. Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. *Cancer*. 2006 Oct 1;107 (7):1496-502.
77. Chicheł A. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego - analiza zależności między czynnikami prognostycznymi a parametrami optymalizacyjnymi w obszarze leczonym i narządach krytycznych. *Zeszyty Naukowe Wielkopolskiego Centrum Onkologii*. 2009;6 (3):105-34.
78. Dale RG. Radiobiological assessment of permanent implants using tumour repopulation factors in the linear-quadratic model. *The British Journal of Radiology*. 1989 Mar;62 (735):241-4.
79. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *British Journal of Urology International*. 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
80. Pruthi RS. Re: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2000 Dec;164 (6):2031.

81. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *The Journal of Urology*. 1996 Jun;155 (6):1977-80.
82. Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, et al. PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011 Jul 1;80 (3):735-41.
83. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. *Brachytherapy*. 2006 Apr-Jun;5 (2):122-6.
84. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tsumura H, et al. Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent 125I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis. *British Journal of Urology International*. 2009 Apr;103 (8):1064-8.
85. McGrath SD, Antonucci JV, Fitch DL, Ghilezan M, et al. PSA bounce after prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. *Brachytherapy*. 2009 Apr-Jun;9 (2):137-44.
86. Mehta NH, Kamrava M, Wang PC, Steinberg M, et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate monotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013 Jul 15;86 (4):729-33.
87. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *The Journal of Urology*. 2003 Nov;170 (5):1864-7.
88. Kanai K, Nakashima J, Sugawara A, Shigematsu N, et al. Prediction of PSA bounce after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec;14 (6):502-6.
89. Zwahlen DR, Smith R, Andrianopoulos N, Matheson B, et al. Prostate-specific antigen bounce after permanent iodine-125 prostate brachytherapy--an Australian analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010 Jan 1;79 (1):179-87.
90. Mazon R, Bajard A, Montbarbon X, Gassa F, et al. Permanent 125I-seed prostate brachytherapy: early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. *Radiation Oncology*. 2012;7:46.
91. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, et al. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2003;2 (3):181-8.
92. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology*. 2004 Jan;63 (1):110-3.
93. Bostancic C, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007 Aug 1;68 (5):1431-7.
94. Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, et al. Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011 Feb 1;82 (2):883-8.
95. Bernstein MB, Ohri N, Hodge JW, Garg M, et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2013 Dec;5 (4):210-4.
96. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Aug 1;65 (5):1487-93.

97. Reed D, Wallner K, Merrick G, Buskirk S, et al. Clinical correlates to PSA spikes and positive repeat biopsies after prostate brachytherapy. *Urology*. 2003 Oct;62 (4):683-8.
98. Ghilezan M, Park S, Ye H, Gustafson G, et al. A modified Phoenix biochemical failure (BF) definition to account for PSA bounce phenomenon for prostate cancer patients treated with brachytherapy (BT). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2009;75 (3):S311.
99. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2001 Jul 15;50 (4):845-9.