

**Odległe wyniki radykalnej prostatektomii z powodu
raka gruczołu krokowego w materiale Oddziału
Urologii Szpitala Miejskiego w Gdyni**

Lek. med. Maciej Jarosz

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Krystyna Serkies

Oddział Urologii,
Szpital św. Wincentego a Paulo w Gdyni

Gdańsk 2015

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów.....	3
I Wstęp	5
1.1. Dane ogólne.....	5
1.2. Rozpoznawanie raka gruczołu krokowego.....	8
1.2.1. Swoisty antygen sterczowy (PSA).....	9
1.2.2. TRUS.....	15
1.2.3. Biopsja gruczołu krokowego.....	16
1.3. Ocena złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego.....	18
1.4. Ocena zaawansowania raka gruczołu krokowego.....	20
1.5. Leczenie ograniczonego do narządu raka gruczołu krokowego.....	26
1.5.1. Radykalna prostatektomia.....	27
1.5.2. Radioterapia.....	29
1.6. Leczenie raka gruczołu krokowego w stadium miejscowego zaawansowania....	31
1.7. Wznowa biochemiczna.....	32
II Cel pracy	34
III Materiał i metoda	35
3.1. Kryteria doboru chorych.....	35
3.2. Charakterystyka ogólna chorych.....	35
3.3. Charakterystyka kliniczna chorych.....	40
3.4. Metody statystyczne.....	55
IV Wyniki	56
4.1. Całkowity czas przeżycia.....	56
4.1.1. Całkowity czas przeżycia w całej grupie.....	56
4.1.1.1. Całkowity czas przeżycia w podgrupie chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA <0,2 ng/ml.....	57
4.1.1.2. Całkowity czas przeżycia w podgrupie chorych z pooperacyjnie utrzymującym się podwyższonym stężeniem PSA.....	59
4.2. Czynniki rokownicze dla całkowitego czasu przeżycia.....	59
4.3. Czas przeżycia wolny od nawrotu miejscowego.....	62
4.3.1. Czynniki rokownicze dla czasu przeżycia bez nawrotu miejscowego.....	63
4.4. Czas przeżycia związany z nowotworem.....	64

4.5. Czas przeżycia wolny od nawrotu biochemicznego.....	64
4.5.1. Czas przeżycia bez nawrotu biochemicznego w grupie nie leczonej uzupełniająco (n=111)	64
4.5.2. Czas przeżycia bez nawrotu biochemicznego w podgrupie 26 chorych poddanych leczeniu uzupełniającemu.....	70
4.6. Wyniki leczenia w podgrupie chorych z przetrwałym pooperacyjnie podwyższonym stężeniem PSA.....	71
4.7. Charakterystyka chorych bez leczenia uzupełniającego, bez wznowy biochemicznej ani nawrotu klinicznego.....	74
4.8. Charakterystyka chorych z nawrotem klinicznym choroby.....	76
4.9 Powikłania leczenia operacyjnego.....	78
4.9.1. Powikłania leczenia w badanej grupie z wyłączeniem zaburzeń erekcji oraz trzymania moczu.....	78
4.9.2. Zaburzenia erekcji.....	80
4.9.3. Zaburzenia trzymania moczu.....	81
V Dyskusja.....	82
5.1. Wyniki leczenia.....	82
5.1.1. Wznowa miejscowa, przeżycia całkowite.....	83
5.1.2. Wznowa biochemiczna.....	86
5.2. Powikłania.....	93
5.2.1. Powikłania śródoperacyjne.....	93
5.2.2. Powikłania wczesne.....	95
5.2.3. Powikłania późne.....	95
5.2.3.1. Zaburzenia erekcji i zaburzenia trzymania moczu.....	96
5.2.3.1.1. Zaburzenia erekcji.....	97
5.2.3.1.2. Zaburzenia trzymania moczu.....	99
VI Wnioski.....	103
VII Streszczenie.....	104
VIII Piśmiennictwo.....	108

WYKAZ SKRÓTÓW

ADT	<i>androgen deprivation therapy</i> ; blokada androgenowa
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykański Komitet do Walki z Rakiem
AS	<i>active surveillance</i> ; aktywna obserwacja
ASTRO	<i>The American Society of Therapeutic Radiation Oncologists</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologów Radioterapeutów
AUA	<i>American Urological Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
BMI	<i>body mass index</i> ; indeks masy ciała
BPH	<i>benign prostatic hyperplasia</i> ; łagodny rozrost gruczołu krokowego
BT	<i>brachytherapy</i> ; brachyterapia
CE-TRUS	<i>contrast enhanced TRUS</i> ; TRUS z wzmocnieniem kontrastowym
CSAP	<i>cryosurgical ablation of the prostate</i> ; kriochirurgiczna ablacja gruczołu krokowego
CT	<i>computed tomography</i> ; tomografia komputerowa
DCE-MRI	<i>dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging</i> ; dynamiczny rezonans magnetyczny z wzmocnieniem kontrastowym
DRE	<i>digital rectal examination</i> ; badanie palcem przez odbytnicę
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i> ; obrazowanie zależne od dyfuzji
EAU	<i>European Association of Urology</i> ; Europejskie Towarzystwo Urologiczne
eLND	<i>extended lymph node dissection</i> ; rozszerzona limfadenektomia
fPSA	<i>free PSA</i> ; wolny PSA
HDR-BT	<i>high dose rate brachytherapy</i> ; brachyterapia wysoką mocą dawki
HIFU	<i>high intensity focused ultrasound</i> ; skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu
IGF-1	<i>insulin-like growth factor</i> ; insulinopodobny czynnik wzrostu
LDR-BT	<i>low dose rate brachytherapy</i> ; brachyterapia niską mocą dawki
LPR	<i>laparoscopic radical prostatectomy</i> ; radykalna prostatektomia laparoskopowa
MIRP	<i>minimally invasive radical prostatectomy</i> ; minimalnie inwazyjna radykalna prostatektomia
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> ; obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRS	<i>magnetic resonance spectroscopy</i> ; spektroskopia rezonansu magnetycznego
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska Organizacja ds. Raka

NSRP	<i>nerve sparing radical prostatectomy</i> ; radykalna prostatektomia oszczędzająca unerwienie
PET	<i>positron emission tomography</i> ; pozytonowa tomografia emisyjna
PIN	<i>prostatic intraepithelial neoplasia</i> ; śródnabłonkowa neoplazja stercza
PLND	<i>pelvic lymph node dissection</i> ; limfadenektomia miedniczna
PPV	<i>positive predictive value</i> ; dodatnia wartość predykcyjna
PSA	<i>prostate-specific antigen</i> ; swoisty antygen sterczowy
PSAD	<i>PSA density</i> ; gęstość PSA
PSADT	<i>PSA doubling time</i> ; czas podwojenia PSA
RARP	<i>robot-assisted radical prostatectomy</i> ; radykalna prostatektomia z asystą robota
RP	<i>radical prostatectomy</i> ; radykalna prostatektomia
RT	<i>radiotherapy</i> ; radioterapia
tPSA	<i>total PSA</i> ; całkowity PSA
TRUS	<i>transrectal ultrasonography</i> ; ultrasonografia przezodbytnicza

I. WSTĘP

1.1. DANE OGÓLNE

Rak gruczołu krokowego w większości krajów świata i w Polsce jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, ze stałą tendencją wzrostową. Podaje się około 2-3% roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w ostatnich dekadach. W 2012 r. na świecie stwierdzono 1111689 nowych zachorowań na ten nowotwór, co stanowiło 15% wszystkich nowych przypadków raka u mężczyzn [100]. Zachorowalność na ten nowotwór jest różna w poszczególnych regionach świata – częstość występowania raka gruczołu krokowego w poszczególnych krajach różni się ponad 25-krotnie [101]. Prawie trzy czwarte raka stercza rozpoznaje się w krajach rozwiniętych gospodarczo. Według opracowania GLOBCAN w 2012 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności w krajach rozwiniętych wynosił 69,5 oraz 14,5 w krajach rozwijających się [100]. Najwyższa zachorowalność dotyczy Australii, Nowej Zelandii, zachodniej i północnej części Europy oraz Ameryki Północnej. Najniższy, wynoszący 4,5 standaryzowany współczynnik zachorowalności notuje się w Azji południowo-centralnej.

W naszym regionie zachorowalność na raka gruczołu krokowego jest znacznie wyższa w Europie zachodniej, północnej oraz południowej niż środkowo-wschodniej (współczynnik zachorowalności odpowiednio 94,9, 85,0, 58,6 i 31,3 [100].

W Polsce w 2012 r., według danych Globcan, zachorowalność na raka gruczołu krokowego klasyfikowała się na dość niskim poziomie w porównaniu do pozostałych państw europejskich; standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 35,9 [100]. Zanotowano 11029 nowe przypadki, co stanowiło 14,2% wszystkich nowotworów u mężczyzn [100]. W poszczególnych województwach zapadalność na raka gruczołu krokowego jest znacznie zróżnicowana. Największa jest w województwie pomorskim a najniższa w opolskim (standaryzowane współczynniki odpowiednio 77,9 i 38,4) [156]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w pomorskim w 2011 r. odnotowano 855 nowych zachorowań oraz 225 zgonów z powodu tego guza [156].

W 2012 r. stwierdzono 307471 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego i był on piątą przyczyną zgonów z przyczyn nowotworowych na całym świecie (6.6% ogółu, standaryzowany współczynnik umieralności 7,8) [100]. Umieralność na ten nowotwór jest zbliżona w krajach rozwiniętych oraz rozwijających się i wydaje się być związana z przynależnością do określonej grupy etnicznej. Wysoką umieralność odnotowuje się wśród

Afroamerykanów (mieszkańców Karaibów, Afryki Subsaharyjskiej), umiarkowaną w Europie i Oceanii, a niską w Azji południowo-centralnej (standaryzowany współczynnik zgonów wynosił odpowiednio 29,3, 20,9, 11,3, 13,0 i 2,9) [101]. Najwyższą umieralność z powodu raka gruczołu krokowego na świecie mają mężczyźni pochodzenia afrykańskiego zamieszkali w regionie Karaibów (standaryzowany do wieku współczynnik zgonów jest u nich ponad czterokrotnie wyższy niż dla amerykańców oraz 14 razy wyższy niż wynosi w południowo zachodnich oraz wschodnich rejonach Azji).

W Polsce w 2011 r. rak gruczołu krokowego pod względem umieralności klasyfikował się na drugim miejscu (4085; 7,9% ogółu zgonów z przyczyn nowotworowych, współczynnik standaryzowany 21,16). Największą umieralność na ten nowotwór zanotowano w województwie mazowieckim, a najniższą w opolskim [156]. Pomorskie kwalifikowano na ósmym miejscu.

W Polsce, podobnie jak w większości krajów świata, obserwuje się stały, systematyczny wzrost zachorowań oraz, w mniejszym stopniu, zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. Jest to wynikiem wydłużenia życia oraz starzenia się populacji i większej świadomości prozdrowotnej społeczeństw, a także wdrożeniem oznaczeń swoistego antygenu sterczowego (PSA) i wykonywaniem, w przypadkach z podwyższonym stężeniem tego markera, wielomiejscowej biopsji gruczołu krokowego.

Zasadność wprowadzenia przesiewowych badań populacyjnych w kierunku raka gruczołu krokowego z udziałem PSA pozostaje przedmiotem dyskusji. Zmniejszenie umieralności w wyniku *skryningu* z PSA potwierdzono tylko w części spośród badań z losowym doбором poświęconych temu zagadnieniu, które miały różną konstrukcję i czas obserwacji oraz obejmowały mężczyzn w różnym wieku [129,150]. W metaanalizie z 2012 r. obejmującej 571 594 mężczyzn z 8 badań randomizowanych wykazano 55% wzrost rozpoznań raka stercza w grupie poddanej *skryningowi*, oraz ponad 80% wzrost rozpoznań raka w klinicznym I stopniu [172]. Na podstawie analizy 4 z nich, jednakowo zaplanowanych badań wykazano 25% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie poddanej badaniu przesiewowemu.

Wykorzystywanie PSA jako markera raka gruczołu krokowego w badaniach przesiewowych zwiększa szansę wykrycia guza we wczesnym stadium zaawansowania pozwalającym na podjęcie radykalnego leczenia. Z drugiej strony, oprócz braku potwierdzenia obecności raka wynikającego z ograniczonej czułości biopsji stercza, wiąże się z „nadrozpoznawalnością” (*overdetecting*), czyli wykrywaniem raków niemających znaczenia klinicznego oraz niestanowiących wskazania do radykalnego leczenia (*overtreatment*). W konsekwencji z

ryzykiem wystąpienia powikłań oraz ponoszeniem nieuzasadnionych kosztów. Niemniej jednak okresowe (nie częściej niż co rok) oznaczanie stężenia PSA wydaje się być uzasadnione u mężczyzn świadomych wad i korzyści podjętego postępowania, których spodziewany czas naturalnego przeżycia nie jest krótszy niż 15 lat. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego oraz NCCN zaleca się wykonywanie badań skryningowych z udziałem PSA u mężczyzn w młodszym wieku z grupy podwyższonego ryzyka oraz przeprowadzanie kolejnych badań w zależności od uzyskanego wyniku. Wg EAU zaleca się oznaczanie PSA u mężczyzn powyżej 50 roku życia, >45 roku życia z dodatnim wywiadem rodzinnym, Afroamerykanów, mężczyzn w wieku 40 lat z PSA >1ng/ml oraz >60 roku życia przy PSA >2ng/ml. U mężczyzn z wyższym ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego można rozważyć wykonywanie badań co 2 lata, natomiast u mężczyzn bez ryzyka, w odstępie czasowym do 8 lat. Sugeruje się, że badania przesiewowe w kierunku wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego należy zakończyć gdy prawdopodobieństwo przeżycia wynosi <15 lat.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka raka gruczołu krokowego są wiek - rak ten rzadko rozpoznawany jest przed 65. rokiem życia a zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, oraz predyspozycje genetyczne. Według Globcan w Europie w 2012 r. stwierdzono 410 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego u mężczyzn w wieku 40-44 lat, podczas gdy w przedziale wiekowym 70-74 liczba ta wynosiła 83735 (współczynnik standaryzowany odpowiednio 1,5 oraz 645,8). W Polsce w 2012 r. odnotowano 13 nowych zachorowań w grupie wiekowej 40-44 lat, natomiast 1821 w grupie 70-74 lat (współczynnik standaryzowany wyniósł odpowiednio 1,1 oraz 365,5) [100].

Na podstawie badań autopsyjnych prawdopodobieństwo występowania raka gruczołu krokowego u mężczyzn powyżej 100 lat wynosi prawie 100% [162].

Ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego jest wyższe przy rodzinnym wywiadzie tego guza. W metaanalizie Zeegersa i wsp. wykazano, że prawdopodobieństwo rozwoju tego nowotworu wzrasta wraz z liczbą chorych mężczyzn w rodzinie, stopniem ich pokrewieństwa oraz wiekiem w jakim doszło do zachorowania [316]. Wyższe jest w przypadku zachorowania brata niż ojca, a najwyższe gdy rak wystąpił u co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia [316]. Rodzinna postać mająca miejsce w ostatnim przypadku, wraz z rakiem dziedzicznym stanowi około 15% przypadków, u pozostałych chorych występują guzy sporadyczne. Dziedzicznego raka gruczołu krokowego rozpoznajemy jeśli nowotwór zostanie stwierdzony u co najmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat, lub rak gruczołu krokowego występuje w trzech pokoleniach [38].

Dziedziczny rak dotyczy głównie młodszych mężczyzn, 43% rozpoznań stwierdza się do 55 roku życia [14]. Postać dziedziczna raka gruczołu krokowego może być powodowana mutacjami w wielu genach, najczęściej sprzężonych z chromosomem X i dziedziczonych autosomalnie dominująco. Lokalizacjami w genomie odpowiadającymi za tę postać raka są najczęściej *HPC1* (1q24-25), *HPCX* (Xq27-28), *PcaP* (1q42-43), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13), *MSR1* (8p22-23) [18,312].

Zróznicowane występowanie raka gruczołu krokowego w zależności od geograficznego regionu zamieszkiwania oraz przynależności etnicznej wskazuje na wpływ czynników środowiskowych (m.in. wzorców żywieniowych, stylu życia, zachowań seksualnych) na rozwój tego guza. Dowodem znaczenia tych czynników są również badania dotyczące wpływu migracji ludności określonej grupy etnicznej na częstość występowania choroby. Japońskich imigrantów w Stanach Zjednoczonych Ameryki charakteryzuje znacznie wyższa niż w ojczyźnie zapadalność na raka gruczołu krokowego [108].

Czynnikiem żywieniowym zwiększającym ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego jest nadmierne spożycie tłuszczów, szczególnie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [31]. Uboga w tłuszcze dieta śródziemnomorska oraz wegetariańska wywiera ochronne działanie [84,50]. Przypuszcza się, że związane z nadmierną podażą tłuszczów zmiany w środowisku hormonalnym oraz podwyższone stężenie IGF-1, powoduje zwiększenie stężenia wolnego testosteronu, estradiolu i insuliny, co przy dodatkowym wpływie stresu oksydacyjnego może indukować rozwój raka stercza [290].

Istnieją przesłanki, wskazujące na rolę zakażenia w rozwoju raka gruczołu krokowego. Wykazano związek między chorobami przenoszonymi drogą płciową (w szczególności kiłą i rzeżączką) oraz zapaleniem gruczołu krokowego i ryzykiem raka stercza [65,66], jednakże takiej zależności nie potwierdzają wszyscy [283].

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że wczesny wiek inicjacji seksualnej (poniżej 15. roku życia) zwiększa, a brak aktywności seksualnej po 60. roku życia zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego [168].

1.2. ROZPOZNAWANIE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Rak gruczołu krokowego na początku rozwoju choroby jest zazwyczaj bezobjawowy, co wiąże się z typową lokalizacją guza w obwodowej strefie gruczołu. Obecność objawów wskazuje zwykle na chorobę miejscowo zaawansowaną lub rozsianą. Naciekanie cewki moczowej lub szyi pęcherza moczowego w przebiegu tego guza może powodować objawy

obturacyjne lub podrażnieniowe, a naciekanie przewodów wytryskowych - hematospermie oraz zmniejszenie objętości ejakulatu. Rzadkim objawem raka gruczołu krokowego, powstałym w wyniku naciekania pęczków naczyniowo-nerwowych odpowiedzialnych za unerwienie ciał jamistych, są zaburzenia erekcji. Typowa dla rozsiewu tego raka lokalizacja kostna wiąże się z występowaniem dolegliwości bólowych, patologicznych złamań oraz niedokrwistości. W sporadycznych przypadkach opisywano w przebiegu tego guza zwłóknienie pozaotrzewnowe, zespoły paraneoplastyczne oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [302].

Rak gruczołu krokowego u większości pacjentów (powyżej 80%) rozpoznawany jest na podstawie nieprawidłowego wyniku badania palcem przez odbytnicę (DRE) oraz podwyższonego stężenia PSA w surowicy. Stwierdzono, że w 18% rak gruczołu krokowego rozpoznawany jest jedynie na podstawie badania DRE, przy prawidłowym stężeniu PSA [232]. Wartość diagnostyczna DRE jest ograniczona i zależy od doświadczenia badającego, stąd prawidłowy wynik badania nie wyklucza obecności raka [262]. Podaje się, że guz jest wyczuwalny jeżeli jego objętość wynosi co najmniej 0,2 ml [97]. W badaniu obejmującym 2800 pacjentów wykazano, że dodatnia wartość predykcyjna (PPV) wykrywania raka stercza drogą DRE wynosi 27%, 67% oraz 85% odpowiednio przy stężeniu PSA <4,0, 4,0-10,0 oraz >10,0 ng/ml [199]. DRE w znacznym odsetku pacjentów sugeruje niższy niż stwierdzany pooperacyjnie stopień miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego [264].

1.2.1. SWOISTY ANTYPGEN STERCZOWY (PSA)

PSA został odkryty na początku lat 70. ubiegłego wieku, a od lat 80. jest powszechnie stosowany jako swoisty dla tkanki stercza nowotworowy marker raka gruczołu krokowego. Podwyższone stężenie PSA stało się głównym wskazaniem do biopsji gruczołu, przewyższając częstość rozpoznań raka zarówno na podstawie DRE oraz wykrywanego podczas zabiegów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu (BPH).

PSA jest produkowany w komórkach gruczołowych stercza oraz, w śladowych ilościach, w komórkach nabłonka pęcherzyków nasiennych, pęcherza moczowego, cewki moczowej oraz gruczołów Skenego. Niektóre nowotwory (rak nerki, płuca, żołądka, jelita, piersi), narządy (ślinianki) oraz gruczoły okołoodbytnicze produkują również śladowe ilości PSA.

PSA to glikoproteina, należąca do rodziny kalikrein, zawierająca 240 aminokwasów, o ciężarze cząsteczkowym 33000 Da. Gen odpowiedzialny za jej syntezę zlokalizowany jest na chromosomie 19. PSA wydzielany jest w dużych stężeniach do płynu nasiennego, gdzie pełni

funkcję proteolityczną, upłynniając nasienie [177]. W warunkach fizjologicznych komórki nabłonka pełnią funkcję bariery ochronnej, zapobiegając przesączaniu większych ilości PSA do krwioobiegu.

Choroby gruczołu krokowego – rak, BPH oraz zapalenie gruczołu krokowego to główne przyczyny podwyższonych stężeń PSA. Jakkolwiek, mogą one, w tym szczególnie rak nisko zróżnicowany (G3) przebiegać z prawidłowym markerem tj. przy stężeniu PSA ≤ 4 ng/ml, wartości powszechnie przyjętej za górną granicę normy [285]. Wzrost stężenia PSA może wynikać z zaburzeń struktury gruczołu krokowego, które poza wymienionymi schorzeniami ma miejsce po zabiegach w obrębie gruczołu (TUR-P, biopsji przezodbytniczej, cystoskopii), urazach, oraz sytuacjach takich jak masaż stercza, badanie DRE oraz TRUS.

Czas połowicznego zaniku PSA wynosi 2,2-3,2 doby. Po zabiegach na gruczole krokowym zaleca się oznaczać PSA po upływie co najmniej sześciu tygodni. Na zmianę stężenia PSA wpływają niektóre leki stosowane w BPH. Inhibitory 5 alfa reduktazy po 12 miesiącach stosowania obniżają stężenie PSA o około 50%; inhibitory obydwu izoenzymów (dutasteryd) wykazują silniejsze działanie niż inhibitory II izoenzymu (finasteryd) [51]. Przed włączeniem leczenia inhibitorami 5 alfa reduktazy należy więc określić wyjściowe stężenie PSA. Jest to istotne ponieważ u chorych na raka gruczołu krokowego stężenie antygenu obniża się w mniejszym stopniu niż w BPH, w związku z tym jeżeli wartość obniży się o mniej niż 50% lub następuje wzrost markera w trakcie leczenia tymi środkami należy podejrzewać współistnienie raka.

Wartości stężeń PSA zależą od wieku oraz objętości gruczołu krokowego. U zdrowego mężczyzny bez łagodnego rozrostu gruczołu krokowego stężenie PSA wzrasta o 0,04 ng/ml/rok [204]. Tempo wzrostu stężenia PSA wraz z wiekiem jest znacznie większe u mężczyzn z BPH; odpowiednio w wieku 60 i 85 lat rocznie wynosi ono 0,07 i 0,27 ng/ml [204].

Wartości referencyjne PSA w określonych przedziałach wiekowych zaproponowane przez Oesterling JE ujęto w tab. 1 [204]

Tab. 1. Górne zakresy norm PSA dla poszczególnych dekad wiekowych [204]

Wiek (lata)	Górny zakres normy (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

Podwyższone stężenie PSA wiąże się z wynikiem zarówno fałszywie dodatnim jak i fałszywie ujemnym. Jednoznaczne określenie stężenia odcięcia PSA tj. przy którym wskazane byłoby dalsze postępowanie diagnostyczne w kierunku wykrycia raka gruczołu krokowego (biopsji stercza) jest trudne i dotychczas nie określone. Wysoka wartość zwiększa ryzyko rozpoznawania raka w stadium znacznego zaawansowania, kiedy leczenie radykalne może nie być możliwe, a w konsekwencji zwiększać umieralność. Natomiast, niskie stężenie odcięcia zwiększa liczbę niepotrzebnie wykonywanych biopsji gruczołu oraz zwiększa wykrywalność raków klinicznie nieistotnych, których rozpoznanie nie miałoby wpływu na umieralność.

Dla mężczyzn powyżej 50 roku życia przyjęcie stężenia odcięcia 4,0 ng/ml wydaje się być najbardziej racjonalne i najczęściej stosowane [41].

Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego u mężczyzn z prawidłowym wynikiem DRE, u których stężenie PSA w surowicy nie przekracza 4 ng/ml ujęto w tab. 2.

Tab. 2. Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego u mężczyzn z prawidłowym wynikiem DRE, u których stężenie PSA w surowicy nie przekracza 4 ng/ml [285]

Stężenie PSA (ng/ml)	Ryzyko obecności raka stercza (%)
0 - 0,5	6,6
0,6 - 1,0	10,1
1,1 - 2,0	17,0
2,1 - 3,0	23,9
3,1 - 4,0	26,9

Wartości stężenia PSA przekraczające 10 ng/ml są wysoce charakterystyczne dla raka gruczołu, jakkolwiek stwierdzenie prawidłowego stężenia PSA nie wyklucza istnienia

nowotworu. Podwyższenie stężenia PSA w zakresie 4-10 ng/ml (tzw. „szarej strefie”) przy prawidłowym DRE nie zawsze związane jest z obecnością złośliwego guza.

Celem zwiększenia swoistości oznaczeń PSA w wykrywaniu raka u mężczyzn z stężeniem markera nie przekraczającym 10 ng/ml podjęto próby stosowania różnych obliczeń – odnoszących stężenie PSA do całkowitej objętości stercza (PSAD) lub objętości strefy przejściowej, oraz parametrów opisujących kinetykę zmian stężenia markera. Także, oznaczeń form molekularnych PSA i stosunku wolnego do całkowitego stężenia PSA. Oznaczenia te mają jednak ograniczoną przydatność i dotychczas w większości nie są powszechnie stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

W odróżnieniu do pomiaru całkowitego stężenia (tPSA), oznacza się frakcję wolną PSA (fPSA). Jest to marker niezwiązany z surowiczą antyproteazą α 1-antychymotrypsyną i α 2-makroglobuliną. U chorych na raka gruczołu krokowego zmniejsza się ilość fPSA, a zwiększa ilość kompleksów związanego PSA. Niski współczynnik fPSA/tPSA związany jest z wyższym prawdopodobieństwem istnienia raka stercza. Stosunek fPSA/tPSA ma praktyczne zastosowanie w przedziale stężeń 4,0-10,0 ng/ml, oraz braku odchyień w DRE. Wykazano, że przyjęcie poziomu odcięcia dla fPSA 25% oraz mniej, niezależnie od wieku oraz objętości gruczołu krokowego, charakteryzuje się 95% czułością w wykryciu raka, oraz zmniejsza o 20% częstość niepotrzebnych biopsji gruczołu [45]. Określono również, że ryzyko raka przy stężeniu fPSA >25% oraz 0% - 10% wynosi odpowiednio 8% oraz 56% [45]. W badaniu porównującym gęstość PSA, fPSA oraz PSA charakterystycznego dla wieku wykazano, że czułość w wykrywaniu raka gruczołu krokowego jest znacznie wyższa przy stosowaniu fPSA niż normy PSA do wieku, natomiast porównując fPSA z gęstością PSA (PSAD) uzyskano porównywalne wyniki, co sugerowałoby, że fPSA mógłby być stosowany zamiast PSAD przy ustalaniu wskazań do biopsji. Ponadto, jako nie wymagający badania ultrasonograficznego (USG), parametr w algorytmach określających ryzyko w mniej agresywnych guzach [46].

Wykazano, że zwiększenie o 1 cm³ tkanki raka powoduje wzrost stężenia PSA w surowicy krwi o 3,5 ng/ml, podczas gdy jeden cm³ BPH 10-krotnie mniej tj. o 0,3 ng/ml [269]. Stąd wprowadzono metodę oznaczania gęstości PSA stanowiącej matematyczną modyfikację PSA, która wiąże stężenie PSA w surowicy z objętością gruczołu w cm³ (ocenianego typowo przy użyciu TRUS). PSAD oblicza się dzieląc wartość PSA przez objętość gruczołu krokowego. Im większy gruczoł, tym – przy danej wartości PSA mniejszy wskaźnik gęstości. Prawidłowa wartość PSAD wynosi 0,15 lub mniej. Wyższe wartości wskazują na możliwość istnienia raka. Wykazano, że PSAD bardziej koreluje z

prawdopodobieństwem istnienia raka stercza, oraz stanowi bardziej wiarygodne wskazanie do biopsji stercza niż samo stężenie PSA [242].

Ponieważ antygen produkowany jest głównie przez nabłonek strefy przejściowej, która stanowi punkt wyjścia dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a w mniejszym stopniu przez strefę obwodową, jego stężenie w surowicy krwi związane jest głównie z objętością tej strefy [242]. Wprowadzono więc metodę oznaczania stężenia PSA w odniesieniu do, oznaczonej drogą TRUS, objętości strefy przejściowej (TZ).

Oznaczenia fPSA/tPSA i gęstości strefy przejściowej gruczołu stanowią najistotniejsze parametry przydatne w różnicowaniu między BPH a rakiem w zakresie stężeń PSA 4-10 ng/ml [68]. Według niektórych PSA TZ charakteryzuje się wyższą skutecznością w wykrywaniu raka gruczołu krokowego niż procent fPSA przy objętości gruczołu krokowego powyżej 30 cm³, a przy objętości poniżej 30 cm³ najlepszym parametrem jest wartość procentowa fPSA [69].

Badaniami określającymi kinetykę zmian stężenia PSA są tempo wzrostu stężenia PSA w czasie (PSA *velocity*; PSAV) oraz czas podwojenia PSA (PSADT). Carter HB i wsp. wykazali, że PSAV jest znacznie wyższe u chorych na raka niż na BPH [39]. W badaniu tym 72% mężczyzn chorujących na raka gruczołu krokowego i jedynie 5% u których nie stwierdzono raka miało PSAV powyżej 0,75 ng/ml/rok. Tę wartość odcięcia charakteryzowała ponad 90% specyficzność w zakresie PSA 4-10 ng/ml. W praktyce klinicznej uwzględniając indywidualne wahania stężenia PSA zalecana długość obserwacji pozwalająca przyjąć wynik PSAV jako nieprawidłowy wynosi 2 lata, i 3 pomiary stężeń powinny być wykonane w czasie nie krótszym niż co 3-6 m-cy [40,138]. Poza rakiem gruczołu krokowego istnieje wiele czynników zmieniających wartości stężenia PSA między badaniami, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników. Obserwowane są krótkotrwałe fizjologiczne osobnicze zmiany stężenia markera [226].

PSADT wykorzystywany jest głównie w obserwacji chorych po leczeniu radykalnym. Mediana PSADT u nieleczonych chorych z zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego o niskim i umiarkowanym stopniu złośliwości wynosi średnio 7 lat [52].

W poszukiwaniu nowych, bardziej swoistych markerów, które umożliwiłyby lepszą diagnostykę oraz wczesną wykrywalność raka gruczołu krokowego głównie w zakresie niskich stężeń PSA dokonano oznaczeń izoform PSA. Marker ten wydzielany jest przez nabłonek gruczołowy w formie prekursora (proPSA), a następnie pod wpływem ludzkiej kalikreiny gruczołowej 2 (hK2) przekształcany do aktywnego wolnego PSA. Aktywny wolny PSA jest dalej przekształcany do bPSA (*benign* PSA) oraz nieaktywnego wolnego iPSA

(*intact* PSA) [115,278]. Pomimo obiecujących wstępnych ocen oznaczeń w surowicy krwi stężeń bPSA, iPSA oraz proPSA [105], kliniczna przydatność tych testów nie jest dotychczas określona. Stężenie bPSA wzrasta w różnych jednostkach chorobowych, w tym, zlokalizowanym typowo w strefie przejściowej BPH, jest natomiast niskie w raku gruczołu krokowego [278]. Stężenie proPSA jest wyższe w raku niż BPH co najprawdopodobniej spowodowane jest uszkodzeniem bariery tkankowej i większą sekrecją proPSA do surowicy krwi. Według niektórych, oznaczanie proPSA może znacznie zwiększyć wykrywalność raka gruczołu krokowego zarówno w zakresie stężeń PSA 2-4 ng/ml jak i 4-10 ng/ml, zmniejszając w efekcie liczbę zbędnych biopsji gruczołu krokowego [47,164,186].

Innym markerem o potencjalnym wykorzystaniu w diagnostyce raka gruczołu krokowego jest ludzka kalikreina gruczołowa 2 (*human kallikrein 2*; hK2), należąca do tej samej grupy co PSA (inaczej *human kallikrein 3*; hK3) [315]. Obydwa enzymy posiadają zbliżoną budowę strukturalną, oraz zlokalizowane są w tym samym locus w chromosomie 19 (19q13.4) [315]. Funkcją hK2 jest przekształcanie proPSA do wolnego aktywnego PSA. Stężenie tego enzymu w surowicy krwi jest znacznie podwyższone w raku gruczołu krokowego, również przy niskim stężeniu PSA [109]. W kilku badaniach udowodniono, że ocena stężenia hK2 w połączeniu z fPSA i tPSA znacznie poprawia różnicowanie między BPH a rakiem gruczołu krokowego u pacjentów z podwyższonym stężeniem PSA, w tym w przedziale jego wartości 4-10 ng/ml [22,23,196]. Wykazano również, że hK2 może być wykorzystywana przy określaniu miejscowego zaawansowania nowotworu przy stężeniu PSA poniżej 10 ng/ml, ułatwiając podejmowanie decyzji terapeutycznych takich jak oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych podczas radykalnej prostatektomii [110].

Oznaczanie stężenia hK2 wraz z innymi trzema kalikreinami (fPSA, tPSA, iPSA), zwiększa swoistość badań laboratoryjnych w przewidywaniu wyniku biopsji gruczołu krokowego u mężczyzn z podwyższonym stężeniem PSA [299].

Kolejnym markerem jest niekodujący mRNA będący produktem genu *PCA3/DD3* (*Prostate cancer gene 3*), który jest zlokalizowany na chromosomie 9 (q21-22) [37] i którego ekspresja jest około 30 razy większa w tkance nowotworowej niż gruczołowej BPH [88]. Opracowano test do wykrycia produktu genu PCA3 w próbkach moczu u mężczyzn poddanych masażowi stercza [121]. Przy stężeniu PSA powyżej 3 ng/ml czułość oraz swoistość testu wynosiła odpowiednio 67% i 83%, podczas gdy negatywna wartość predykcyjna 90% [121]. W wieloośrodkowym japońskim badaniu wykazano że PCA3 znacznie przewyższa f/tPSA w przewidywaniu dodatnich wyników biopsji przy stężeniu PSA 4-10 ng/ml, a połączenie oznaczeń PCA3 z PSAD może zmniejszyć liczbę zbędnych biopsji

stercza [203]. Sugeruje się oznaczanie PCA3 zwłaszcza u mężczyzn po ujemnej biopsji gruczołu krokowego z utrzymującym się podwyższonym stężeniem PSA [230].

1.2.2. TRUS

Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) stanowi podstawowe badanie obrazowe w diagnostyce chorób gruczołu krokowego, w tym przeprowadzaniu biopsji stercza. Ma ona również zastosowanie przy planowaniu i implantacji źródeł radioaktywnych w brachyterapii raka gruczołu krokowego [206,279], w trakcie kriochirurgicznej ablacji stercza (CSAP) [56], oraz leczeniu raka gruczołu krokowego skupioną wiązką fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (HIFU) [210]. Po raz pierwszy metoda ta została opisana w 1968 r. przez Watanabe i wsp. [308], a następnie stale udoskonalana.

Konwencjonalne transrektalne badanie ultrasonograficzne w skali szarości w diagnostyce raka gruczołu krokowego charakteryzuje ograniczona wartość, ponieważ w 39% przypadków nowotwór jest izoechogeniczny i nie wyróżnia się spośród otaczających tkanek [253]. Poza tym 30% – 57% hipoechogenicznych zmian nie jest nowotworem, taki obraz może być związany z ostrym lub przewlekłym zapaleniem gruczołu krokowego, zawałem, atrofią lub śródnabłonkową neoplazją stercza (PIN) [131]. Podawana czułość badania TRUS wynosi 67,7% - 93%, a swoistość 52,8% - 79% [238,301]. Badanie z wykorzystaniem efektu Dopplera zwiększa jego specyficzność (z 52,8% do 79,2%) oraz dodatnią wartość predykcyjną (45,6% – 62,0%), natomiast obniża czułość badania (67,7% – 58,0%) [301].

Współczesne badania przydatne przy ocenie wskazań do biopsji gruczołu obejmują także technikę TRUS z wzmocnieniem kontrastowym (CE-TRUS), elastografię oraz HistoScanning. W badaniu CE-TRUS podaje się dożylnie środki kontrastowe zawierające mikropęcherzyki, które wzmacniają sygnał ultradźwiękowy. Wykazano znaczny wzrost czułości badania CE-TRUS w stosunku do standardowego TRUS (70,3% – 38,6%) oraz z opcją Power Doppler (PD-TRUS) (70,3% - 32,7%) [107]. Badanie to obejmowało chorych z PSA w przedziale tzw. „szarej strefy” (PSA 4,0-10 ng/ml). Wysoką, niemalże 78% wykrywalność raka gruczołu krokowego przy użyciu CE-TRUS potwierdzono również w wielośrodkowym europejskim badaniu, którego autorzy zalecają rutynowe wykorzystywanie tej opcji w diagnostyce raka gruczołu krokowego [310].

Elastografia dynamiczna w czasie rzeczywistym umożliwia określenie sprężystości tkanki; obszary o zwiększonej elastyczności mogą sugerować proces rozrostowy. Badanie to

charakteryzuje się większą czułością w porównaniu z standardowym TRUS, natomiast połączenie elastografii z PD-TRUS zwiększa czułość do 78% [139].

HistoScanning identyfikuje ogniska w sterczu różniące się od prawidłowej struktury narządu. Technologia ta jest wspomagana komputerowo analizą surowego sygnału ultrasonograficznego, pochodzącego z trójwymiarowej ultrasonografii (3D-TRUS), polegającą na porównaniu charakterystyki sygnałów pochodzących od pacjenta z wzorcami zapisanymi w bazie danych komputera. Badanie umożliwia precyzyjne ukierunkowanie igły podczas biopsji stercza i zlokalizowanie nowotworu o objętości $\geq 0,2$ ml z czułością 90% oraz swoistością 72% [257]. Według innych prac, w zależności od wartości stężeń PSA, czułość oraz swoistość badania wynoszą odpowiednio aż 89% - 99% oraz 96% - 97% [102]. Powyższe trzy metody nie są nadal dostępne w codziennej praktyce klinicznej.

1.2.3. BIOPSJA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Standardem w diagnostyce raka gruczołu krokowego jest wielomiejscowa biopsja rdzeniowa wykonywana pod kontrolą TRUS. Wskazaniem do wykonania pierwszorazowej biopsji stercza jest podwyższone stężenie PSA w surowicy oraz/lub podejrzenie raka powzięte na podstawie DRE. Zaproponowana przez Hodge'a w 1989 r. biopsja sekstantowa, podczas której pobierano sześć wycinków (obustronnie z podstawy, wierzchołka oraz części środkowej) zwiększyła wykrywalność raka gruczołu krokowego, dostarczając dodatkowe informacje m.in. odnośnie wielkości, lokalizacji guza oraz potencjalnej lokalizacji dodatniego marginesu [122]. Niestety metoda ta związana była ze znaczną liczbą wyników fałszywie ujemnych związanych z zbyt małą ilością tkanki pobranej ze strefy obwodowej oraz niewystarczającą ilością pobranego materiału w stosunku do objętości gruczołu [259]. W 1995 r. Stamey TA. zaproponował wykonywanie biopsji bardziej bocznie, z rogów przednich strefy obwodowej gruczołu krokowego [270], gdzie umiejscowionych jest większość raków [179]. Ograniczeniem biopsji sekstantowej jest znaczna objętość stercza; wraz z większą objętością gruczołu, przy stałej liczbie pobieranych rdzeni tkankowych, prawdopodobieństwo wykrycia raka zmniejsza się. W badaniu obejmującym 1974 mężczyzn z podejrzeniem raka gruczołu krokowego przy ujemnym badaniu DRE oraz braku ognisk hipoechogennych w TRUS wykazano, że liczba dodatnich biopsji przy objętości gruczołu krokowego poniżej 20 ml oraz pomiędzy 80-89,9 ml wynosi odpowiednio 39,6% i 10,1% [143].

Modyfikacje standardowej biopsji sekstantowej opierają się głównie na bardziej bocznym pobieraniu rdzeni tkankowych oraz na zwiększeniu ich liczby z objęciem strefy

obwodowej, przejściowej oraz bruzdy pośrodkowej w różnych kombinacjach. Eskew i wsp. zaproponowali tzw. „technikę pięciu regionów”, w której pobiera się 13 rdzeni [83]. Autorzy wykazali znaczną przewagę tej techniki w porównaniu do biopsji sekstantowej, głównie w zakresie stężeń PSA 4-10 ng/ml. Tą techniką wykryto dodatkowo raka aż w 35% przypadków. Technika biopsji „pięciu rogów” wiąże się wysokim, sięgającym powyżej 80% badanych, odsetkiem hematurii związanej z przejściem igły przez cewkę moczową.

Presti i wsp. zauważyli, że pobranie dodatkowo obustronnie dwóch rdzeni tkankowych obwodowo z okolicy podstawy oraz części środkowej stercza (łącznie 10 rdzeni) zwiększa wykrywalność raka o 16% [225]. U 4% badanych nowotwór wykryto pobierając materiał z ogniska hipoechogenego lub strefy przejściowej. Ogólna wykrywalność raka w tej metodzie wynosi 42%. Kolejną modyfikację zaproponowali Babaian RJ i wsp. [15], która polega na uzupełnieniu lokalizacji sekstantowej o pięć lokalizacji obejmujących rogi przednie, strefę przejściową oraz obwodową część środkową. Wykrywalność raka gruczołu krokowego w tej metodzie przy pierwszorazowej biopsji wyniosła 34%, w dodatkowych lokalizacjach wykryto 33% ogółu nowotworów. Najczęstszą lokalizacją nowotworu spośród dodatkowych lokalizacji pobrań były rogi przednie.

Gore JL i wsp. zaproponowali schemat 12 wycinków, obejmujący standardową biopsję sekstantową oraz dodatkowo obustronnie wycinki z strefy obwodowej (podstawa, część środkowa oraz wierzchołek) [103]. Wykrywalność raka przy pierwszorazowej biopsji gruczołu krokowego wynosiła tą drogą 42%. Wysoką, sięgającą 44,4% skuteczność badania przy pobraniu 12 rdzeni potwierdzono w wieloośrodkowym badaniu obejmującym 2299 pacjentów [224]. Wraz z wiekiem oraz wzrostem stężenia PSA wykrywalność nowotworu była wyższa, rak stwierdzany był w większej liczbie rdzeni tkankowych, zajmował większą powierzchnię w poszczególnych rdzeniach, oraz częściej rozpoznawano postać raka niskozróżnicowanego. Najrzadziej nowotwór stwierdzano w lokalizacji podstawy oraz części środkowej standardowej biopsji sekstantowej.

Optymalny rozszerzony schemat biopsji powinien zawierać 12 rdzeni tkankowych (schemat sekstantowy oraz analogiczny pobrany bardziej bocznie). Metoda ta zapewnia wysoki odsetek wykrywalności nowotworu przy stosunkowo niskich powikłaniach. Pobieranie większej liczby rdzeni tkankowych nie przynosi istotnych korzyści, zwiększa natomiast ryzyko powikłań [77].

Ogółem, powikłania biopsji transrektalnej, typowo infekcyjne, dotyczą nielicznych chorych, aczkolwiek ich częstość w wiodących ośrodkach światowych zwiększyła się na przestrzeni ostatnich lat [197].

U pacjentów z wysokim ryzykiem raka gruczołu krokowego (utrzymujący się lub narastający pierwotnie podwyższony PSA, nieprawidłowy wynik DRE) i ujemnej biopsji, zabieg powinien być powtarzany. Zaleca się wykonywanie powtórnej biopsji jako saturacyjnej (obejmującej co najmniej 20 rdzeni tkankowych), z obu płatów oraz strefy przejściowej gruczołu.

Liczba rdzeni zawierających nowotwór w stosunku do tych bez raka, powierzchnia z utkaniem raka w stosunku do tej bez raka, oraz wskaźnik Gleasona stanowią istotne czynniki rokownicze i powinny być określone w ocenie histologicznej pobranych rdzeni tkankowych.

1.3. OCENA ZŁOŚLIWOŚCI HISTOLOGICZNEJ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Stopień złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego stanowi istotny czynnik przy wyborze optymalnej metody leczenia oraz ma istotny wpływ na przebieg choroby i rokowanie.

Powszechnie, do oceny złośliwości raka gruczołu krokowego stosowana jest skala stworzona w 1966 r. przez Donalda F. Gleasona [98,99]. Stanowi ona jeden z najistotniejszych czynników prognostycznych w tym guzie [81]. Skala Gleasona oparta jest na ocenie architektury histopatologicznej guza. W klasyfikacji tej określa się dwa najczęstsze pod względem objętości stopnie zróżnicowania gruczolowego nowotworu w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie od 1 do 5, gdzie 1 oznacza najwyższy a 5 najniższy stopień zróżnicowania. Zarówno podstawowy jak i drugorzędny typ histoarchitektoniczny wpływa na rokowanie w związku z tym punkty dodaje się uzyskując sumę (wskaźnik) Gleasona. Według klasyfikacji zaproponowanej przez D'Amico i wsp. wskaźnik ≤ 6 w skali Gleasona charakteryzuje guz o stosunkowo dobrym rokowaniu, zaliczany do grupy niskiego ryzyka, natomiast wartości wyższe, szczególnie 8-10 oznaczają nowotwór nisko zróżnicowany, zaliczany do grupy wysokiego ryzyka [62]. (tab. 4.)

Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego chorzy z grupy niskiego ryzyka (Gleason ≤ 6 , cT1-cT2a, PSA ≤ 10 ng/ml) z prawdopodobieństwem przeżycia >10 lat mogą zostać poddani aktywnemu nadzorowi intencją wyleczenia. Obejmuje on okresowe oznaczanie stężenia PSA, badanie DRE oraz wykonywanie ponownych biopsji gruczołu krokowego, a leczenie radykalne włączane jest w przypadku progresji choroby.

Należy podkreślić, że wskaźniki Gleasona uzyskane z biopsji rdzeniowej gruczołu krokowego oraz pooperacyjnego materiału wykazują znaczne rozbieżności. Köksal i wsp. w materiale

144 mężczyzn z rakiem ograniczonym do narządu, wykazali, że najczęstsze różnice w ocenie przed- i pooperacyjnej dotyczą nowotworów dobrze zróżnicowanych [154]. Zgodność wyników w przypadku sumy Gleasona 2-4 dotyczyła zaledwie 15% chorych, podczas gdy przy wyniku 5-7 oraz 8-10 odpowiednio 97% i 100%. Zbliżone obserwacje podają również inni; 25% - 33% pacjentów z sumą Gleasona <7 rozpoznaną na podstawie biopsji gruczołu krokowego uzyskało pooperacyjnie wynik ≥ 7 [154,252]. Z klinicznego punktu widzenia wykazywane różnice są szczególnie istotne w przypadkach chorych z rakiem nieistotnym klinicznie, którzy mogą być poddani niepotrzebnemu radykalnemu leczeniu, oraz części innych błędnie zdyskwalifikowanych od takiego leczenia.

Poza brakiem odpowiedniego materiału uzyskanego w trakcie biopsji gruczołu, stwierdzane różnice wartości przed- oraz pooperacyjnych wskaźników Gleasona mogą być wynikiem małego doświadczenia oceniającego materiał histopatologa [188]. Wysoką powtarzalność wyników wykazano wśród doświadczonych uropatologów, niższą wśród patologów ogólnych [3].

Stopień zróżnicowania histologicznego raka gruczołu krokowego określa również, rzadko stosowana, trzystopniowa (G1-G3) skala opisana przez Mostofiego [192].

1.4. OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Najczęściej używaną klasyfikacją zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego jest system TNM, przyjęty w 1975 r. przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), w kolejnych latach kilkakrotnie modyfikowany [73,248]. (tab. 3.)

Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego według AJCC (7. edycja z 2010r.)

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 podwyższonego stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata gruczołu krokowego, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
T3	Guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (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, odbytnicę, mięsień dzwignacz odbytu, pęcherz moczowy 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 pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu, z/bez obecności przerzutów do kości

Uwzględniając zaawansowanie, wartość stężenia PSA oraz wskaźnik Gleasona dokonano podziału chorych na grupy ryzyka nawrotu raka gruczołu krokowego (tab. 4 i 5). Stanowią one podstawę postępowania leczniczego (tab. 6).

Tab. 4. Ryzyko nawrotu ograniczonego do narządu raka gruczołu krokowego po leczeniu radykalnym wg klasyfikacji D'Amico [62]

Ryzyko nawrotu	Kryteria		
	cT	Gleason	PSA (ng/ml)
Niskie	cT1-cT2a (oraz)	≤6 (oraz)	≤10
Umiarkowane	cT2b (lub)	7 (lub)	>10 - ≤20
Wysokie	cT2c (lub)	≥8 (lub)	>20

Tab. 5. Grupy ryzyka nawrotu w ograniczonym do narządu raku gruczołu krokowego według NCCN [198]

Grupa ryzyka	Cechy
Bardzo niska	T1c Wskaźnik Gleasona ≤6 PSA <10 ng/ml Mniej niż 3 rdzenie tkankowe zawierają raka, rak obejmuje ≤50% utkania Gęstość PSA <0,15 ng/ml/g
Niska	T1-T2a Wskaźnik Gleasona 2-6 PSA <10 ng/ml
Pośrednia	T2b-T2c, lub Wskaźnik Gleasona 7, lub PSA 10-20 ng/ml
Wysoka	T3a, lub Wskaźnik Gleasona 8-10, lub PSA >20 ng/ml
Bardzo wysoka	T3b – T4

Tab. 6. Zalecenie postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego w zależności od grupy rokowniczej wg NCCN [198]

Grupa ryzyka	Przewidywane przeżycie (lata)	Postępowanie
Bardzo niska	≥ 20 10-20 <10	- aktywna obserwacja - RT lub BT - RP $\pm$ PLND - aktywna obserwacja - obserwacja
Niska	≥ 10 <10	- aktywna obserwacja - RT lub BT - RP $\pm$ PLND - obserwacja
Pośrednia	≥ 10 <10	- RP + PLND - RT $\pm$ ADT (4 - 6m-cy) $\pm$ BT - BT - RT $\pm$ ADT (4-6m-cy) $\pm$ BT - BT - Obserwacja
Wysoka		- RT + ADT (2-3 lata) - RT + BT $\pm$ ADT (2-3 lata) - RP + PLND
Bardzo wysoka (T3b-T4)		- RT + ADT (2-3 lata) - RT + BT $\pm$ ADT (2-3 lata) - RP + PLND - ADT

Ocena zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego oparta jest o badanie kliniczne w tym DRE oraz wyniki badań obrazowych: TRUS, CT, MRI i scyntygrafię kości, niekiedy PET.

Odróżnienie nowotworu nie przekraczającego torebki narządu (T1a-T2c) od naciekającego poza torebkę stercza (T3-T4) ma podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej. Obecnie żadna z metod obrazowych nie jest wystarczająco czuła do oceny miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego. Badanie CT, cechujące się niską rozdzielczością w obrazowaniu tkanek miękkich [289], jest zalecane głównie w przypadku choroby zaawansowanej (Gleason >7, PSA >20 ng/ml, T3 lub wyższe zaawansowanie) [289].

Algorytm postępowania diagnostycznego w raku gruczołu krokowego nie jest dotychczas jednoznacznie określony. Według wytycznych EAU z 2014 r. ocena stopnia miejscowego zaawansowania zarówno na podstawie badania CT jak i MRI nie jest wystarczająco wiarygodna, w związku z tym nie zaleca się rutynowego wykonywania tych badań. Według grona amerykańskich ekspertów skupionych przy NCCN CT lub MRI miednicy wskazany jest w każdym przypadku chorego z przewidywanym przeżyciem >5 lat, jeśli występuje cecha T3, T4, T1-2 i nomogramy wskazują ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych wynoszące powyżej 10% [198] (tab. 7).

Tab. 7. Zalecenia diagnostyczne u pacjentów z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego wg. NCCN [198]

Szacowane przeżycie	Zalecenia diagnostyczne
≤5 lat oraz brak objawów klinicznych	Dalsza diagnostyka nie zalecana (z wyjątkiem wysokiej oraz bardzo wysokiej grupy ryzyka)
>5 lat lub obecność objawów klinicznych	Scyntygrafia kości: 1) T1 i PSA >20 ng/ml, lub 2) T2 i PSA >10 ng/ml, lub 3) wskaźnik Gleasona ≥8, lub 4) T3, T4, lub 5) obecne objawy kliniczne
	CT lub MRI: 1) T3, T4, lub 2) T1, T2 i prawdopodobieństwo zajęcia węzłów chłonnych >10% (ustalone na podstawie nomogramów)
	U pozostałych dodatkowa diagnostyka obrazowa nie wymagana

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego umożliwia dokładniejszą wizualizację tkanek miękkich, ponadto bez narażania pacjenta na niekorzystne działanie promieniowania jonizującego. Dodatkowe sekwencje uzupełniające, do których zalicza się obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI), spektroskopię rezonansu magnetycznego (MRS) oraz badanie dynamiczne (DCE-MRI) zwiększają czułość oceny MRI [167]. Zastosowanie cewki transrektalnej jest szczególnie przydatne w ocenie miejscowego zaawansowania u chorych z wskaźnikiem Gleasona ≥7, gruczołem niewielkich rozmiarów oraz pojedynczym ogniskiem

raka [57]. Wykazano, że multiparametryczny MRI a szczególnie 3Teslowy multiparametryczny MRI z cewką endorektalną cechuje się wysoką dokładnością w określaniu naciekania pozatorebkowego nowotworu [118,119].

Ocenę stanu regionalnych węzłów chłonnych (w pierwszej kolejności zasłonowych i węzłów poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) dokonuje się przy pomocy badań obrazowych, oraz szacuje ryzyko ich zajęcia przez przerzuty na podstawie nomogramów. Diagnostyka obrazowa węzłów chłonnych jest szczególnie uzasadniona u chorych będących kandydatami do radykalnego leczenia, obarczonych podwyższonym ryzykiem przerzutów do układu chłonnego (stężenie PSA >10 ng/ml lub $\geq$ cT3 lub wskaźnik Gleasona $\geq$ 8). Parametrami sugerującymi obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest również zaawansowanie cT2b-T3, naciekanie pęcherzyków nasiennych oraz naciekanie przestrzeni okołonerkowych [218,280]. Wymiar węzłów chłonnych miednicy wynoszący 7-10 mm stanowi ogólnie przyjętą normę ich wielkości w badaniach obrazowych, jednakże 80% węzłów chłonnych objętych przerzutami raka gruczołu krokowego ma wymiar poniżej 7 mm [90]. Wysoką rozbieżność wyników oceny węzłów chłonnych w CT/MRI i uzyskanych drogą limfadenektomii potwierdzają inni [29]. Względnie wysoką czułość oraz specyficzność (odpowiednio 86% i 85,3%) w rozpoznawaniu przerzutów do węzłów chłonnych uzyskuje się przy zastosowaniu obrazowania dyfuzji MRI [76]. Zmiany przerzutowe podobnie jak ognisko pierwotne w MRI charakteryzuje wysoka intensywność sygnału w DWI oraz niski współczynnik dyfuzji (ADC; *apparent diffusion coefficient*). Obiecującą metodą, nie dostępną w rutynowym użyciu, jest badanie MRI z wykorzystaniem jako kontrastu supermagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza (USPIO; *ultra small super paramagnetic iron oxide*) [117]. Kolejną metodą, nadal nie zalecaną do rutynowego stosowania, jest PET/CT. U chorych z grupy umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka czułość oraz specyficzność PET/CT z zastosowaniem ^{18}F -cholinoi w rozpoznawaniu przerzutowych węzłów chłonnych o średnicy $\geq 5\text{mm}$ wynosiły 66% i 96% [24]. Nowe znaczniki takie jak ^{11}C -octan, ^{11}C -cholina, ^{11}F -cholina i wykorzystanie ^{11}C -metioniny oraz ^{18}F -FACBC (syntetyczny analog L-leucyny), a także specyficznych antygenów błonowych stercza jako diagnostycznych biomarkerów pozwolą w przyszłości zwiększyć przydatność kliniczną PET w obrazowaniu raka stercza. Rzeczywistą ocenę stanu węzłów chłonnych w raku gruczołu krokowego uzyskuje się drogą rozszerzonej otwartej lub laparoskopowej limfadenektomii miednicznej [134]. Wskazania do rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych miednicznych (eLND) nie są jednoznacznie określone. Określa się je na podstawie nomogramów uwzględniających stężenie PSA, wartość wskaźnika Gleasona oraz stadium zaawansowania choroby [78]. Według wytycznych EAU z

2014 r. eLND zalecana jest u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka gdy szacowane prawdopodobieństwo występowania zajęcia węzłów chłonnych wynosi $>5\%$ oraz u wszystkich chorych z grupy wysokiego ryzyka, natomiast nie jest wskazana w grupie niskiego ryzyka. Nie zaleca się wykonywania ograniczonej LND.

Najczęstszą lokalizacją przerzutów raka gruczołu krokowego do odległych narządów jest układ kostny, głównie szkielet osiowy, także kości miednicy oraz bliższe nasady kości udowych oraz ramieniowych. Powszechnym badaniem oceny kośćca jest scyntygrafia, którą cechuje znaczna czułość, jednakże ograniczona swoistość wynikająca z podobnego wychwytu znacznika przez zmiany zapalne oraz wytwórcze zwyrodnieniowe. Prawdopodobieństwo wykrycia przerzutów w układzie kostnym wzrasta wraz ze stężeniem PSA. W badaniu obejmującym 306 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego i stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml jedynie w jednym przypadku uzyskano nieprawidłowy wynik scyntygrafii, podczas gdy mediana stężeń PSA u mężczyzn z wynikiem scyntygrafii wskazującym na przerzuty kostne wynosiła 158 ng/ml [55]. Według zaleceń NCCN z 2014 r. scyntygrafia układu kostnego jest zalecana u mężczyzn z rozpoznany rakiem gruczołu krokowego z przewidywaną długością naturalnego przeżycia powyżej 5 lat, w stadium zaawansowania T1 oraz stężeniem PSA >20 ng/ml, lub T2 i PSA >10 ng/ml, lub wskaźnikiem Gleasona ≥ 8 ng/ml, lub T3,T4, również u chorych z istniejącymi objawami ze strony kośćca. Oznaczanie stężenia osoczowej fosfatazy alkalicznej (*serum alkaline phosphatase*; ALP) łącznie z stężeniem PSA zwłaszcza w podgrupie mężczyzn z wysokim ryzykiem przerzutów kostnych (przy PSA >20 ng/ml) oraz bez objawów klinicznych ze strony kośćca może zwiększyć przewidywalność wyników scyntygrafii kości [171,191]. Do oceny układu kostnego wykorzystuje się również MRI całego ciała, który charakteryzuje zbliżona do scyntygrafii czułość oraz specyficzność, oraz lepsza wykrywalność kostnych zmian przerzutowych o wymiarze poniżej 1cm [295]. Badanie to, umożliwia także, szczególnie istotną w przypadku przerzutów do szkieletu osiowego, ocenę kanału kręgowego i tkanek miękkich [146]. Wysoką czułość oraz specyficzność w wykrywaniu kostnych ognisk przerzutowych (z użyciem ^{11}C -choliny lub ^{18}F -choliny odpowiednio - 84,0% i 97,7%, a dla ^{18}F -fluoru - 88,6% i 90,7%) wykazuje PET/CT [311]. Według wytycznych EAU z 2014 r. najlepszym badaniem do oceny przerzutów do kości jest scyntygrafia, a w przypadkach niejednoznacznych badaniem opcjonalnym pozostaje PET/CT z zastosowaniem ^{11}C -choliny, ^{18}F -fluoru lub MRI całego ciała.

1.5. LECZENIE OGRANICZONEGO DO NARZĄDU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Postępowanie z chorymi na raka gruczołu krokowego uzależnione jest od zaawansowania choroby oraz przypisanej choremu grupy ryzyka. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia istotne są: biologiczny wiek chorego, przewidywany naturalny czas przeżycia, współistniejące choroby, oraz potencjalne objawy niepożądane leczenia. Ponadto, preferencje i wola chorego. W przewidywaniu przeżycia mają zastosowanie tablice takie jak: *Minnesota Metropolitan Life Insurance*, *Social Security Administration Life Insurance*. Nomogram Partina uwzględniający szereg czynników klinicznych pozwala oszacować z wysokim prawdopodobieństwem patologiczny stopień zaawansowania choroby.

Radykalne metody leczenia raka gruczołu krokowego to chirurgiczna prostatektomia oraz radioterapia, wspomagane, w zależności od wskazań, leczeniem hormonalnym. Metody te cechuje podobna skuteczność, natomiast różny profil działań niepożądanych. Leczeniu promieniami częściej towarzyszą uszkodzenia ze strony pęcherza moczowego i jelit, natomiast z postępowaniem operacyjnym częściej wiążą się zaburzenia erekcji i nietrzymanie moczu.

W uzupełnieniu miejscowego radykalnego leczenia napromieniowaniem zalecana jest indukcyjna hormonoterapia w postaci blokady androgenowej, typowo 3-miesięczna, oraz uzupełniająca, trwająca 3 miesiące lub do 2-3 lat (odpowiednio grupa pośredniego i wysokiego ryzyka)

Część chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu może być poddana jedynie bacznej obserwacji (AS) obejmującej ocenę stężenia PSA, DRE oraz wykonywanie biopsji gruczołu krokowego (nie częściej niż co 12 m-cy). Według wytycznych NCCN – metodę tą należy rozważyć u chorych z grupy bardzo niskiego ryzyka i przewidywanym przeżyciem powyżej 20 lat oraz grupy niskiego ryzyka i przewidywanym przeżyciem powyżej 10 lat. Takie postępowanie umożliwia u części chorych uniknięcie lub opóźnienie niepotrzebnego leczenia oraz związanych z nim skutków ubocznych, natomiast wdrożenia leczenia radykalnego w przypadku progresji choroby.

Radykalna prostatektomia obejmuje zabiegi z lub bez limfadenektomii miednicznej, natomiast radykalna radioterapia napromienianie z pól zewnętrznych (teleterapia) oraz śródtkankową brachyterapię (BT) jako metodę samodzielną lub w połączeniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną. Miejscowe metody leczenia raka gruczołu krokowego obejmują również, pozostające w fazie oceny ich klinicznej przydatności, kriochirurgiczną

ablację stercza (CSAP) oraz ablację stercza zogniskowaną falą ultradźwiękową o wysokiej energii (HIFU).

Analiza materiału 3248 chorych z amerykańskiej bazy Narodowego Instytutu Raka zebranych w programie *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) wykazała, że stosowanie blokady androgenowej w monoterapii raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu wiąże się z wyższą umieralnością chorych zarówno z wszystkich przyczyn jak i związaną z nowotworem w porównaniu do radykalnej prostatektomii [169].

W porównywalnych grupach rokowniczych notuje się podobny po teleterapii i leczeniu operacyjnym czas do wystąpienia wznowy biochemicznej [217,222,297].

1.5.1. RADYKALNA PROSTATEKTOMIA

Radykalna prostatektomia, wprowadzona jako pierwsza, jest obok radioterapii najpowszechniej stosowaną metodą radykalnego leczenia ograniczonego do narządu raka gruczołu krokowego. Jako pierwszy w 1867 r., z dostępu przezkroczowego, zabieg ten wykonał i opisał Billroth [25]. W 1947 r. Millin wprowadził radykalną prostatektomię z dostępu załonowego [180]. Początkowo operacje te obarczone były licznymi powikłaniami, skutkującymi ograniczeniem stosowania chirurgicznego leczenia raka gruczołu krokowego. Miało to miejsce do czasu opracowania w 1979 r. przez Walsh i Donker anatomii splotu żyły grzbietowej prącia oraz w 1982 r. anatomii pęczków naczyniowo-nerwowych, co umożliwiło wprowadzenie „anatomicznej radykalnej prostatektomii” [231,306]. Dzięki tej technice w znacznym stopniu zmniejszono śródoperacyjną utratę krwi oraz częstość pooperacyjnego nietrzymania moczu i zaburzeń erekcji [307]. Obecnie radykalna prostatektomia wykonywana jest również metodami mniej inwazyjnymi - laparoskopowo (LRP, *laparoscopic radical prostatectomy*) w tym z asystą robota (RARP, *robot-assisted radical prostatectomy*).

Według wytycznych EAU, radykalna prostatektomia wskazana jest u pacjentów z nowotworem klinicznie ograniczonym do narządu, z grupy niskiego oraz średniego ryzyka gdy istnieje możliwość uzyskania ujemnych marginesów chirurgicznych a przewidywany okres przeżycia chorego wynosi co najmniej 10 lat. Opcjonalnie może być wykonana u chorych z nowotworem wysokiego ryzyka (cT3a lub wskaźnik Gleasona 8-10, lub PSA >20 ng/ml) oraz bardzo wysokiego ryzyka (cT3b-4 lub każde cT, N1) przy planowanej terapii wielodyscyplinarnej [276]. Limfadenektomia miedniczna pozostaje złotym standardem oceny stanu węzłów chłonnych, umożliwiając wybór optymalnego pooperacyjnego postępowania [36]. Według niektórych, poza rolą diagnostyczną, usunięcie węzłów chłonnych ma korzystny

wpływ na czas do progresji klinicznej, oraz całkowite przeżycie chorych [16]. Zalecana obecnie rozszerzona limfadenektomia miedniczna, zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia przerzutów do układu chłonnego [10,17].

Wskazania do eLND są ustalane na podstawie nomogramów [34], aczkolwiek powszechnie przyjmuje się, że powinna być ona wykonana u chorych z grupy umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka, zaś pominięta, ze względu na niskie prawdopodobieństwo zajęcia układu chłonnego, w grupie niskiego ryzyka [145].

Leczenie operacyjne związane jest z ryzykiem wystąpienia powikłań, z których najistotniejszymi są zaburzenia erekcji. Wraz z udoskonalaniem technik operacyjnych znacznie zredukowano ich liczbę w ostatnich kilkudziesięciu latach, jednakże odsetek zaburzeń erekcji po radykalnej prostatektomii pozostaje względnie wysoki [158,185,211,227,234,271].

Operacje z zaoszczędzeniem unerwienia obarczone są większym ryzykiem dodatkich marginesów, a odpowiedni dobór pacjentów do tego postępowania nie został ostatecznie określony [205,237]. Według wytycznych EAU z 2014 r., operacja ta może być wykonywana u mężczyzn aktywnych seksualnie w okresie przedoperacyjnym, u których istnieje małe prawdopodobieństwo naciekania guza poza torebkę gruczołu krokowego (T1c, wskaźnik Gleasona <7, oraz PSA <10 ng/ml). W kwalifikacji do zabiegu pomocne są także tablice Partina. Do najistotniejszych czynników przedoperacyjnych umożliwiających uzyskanie najlepszych wyników odnośnie erekcji są: stadium raka ograniczonego do narządu z grupy niskiego ryzyka, wiek chorego ≤ 49 lat, prawidłowe erekcje przed zabiegiem, brak współistniejących chorób, oraz doświadczenie operatora [13,158,202].

Inne powikłania u operowanych z powodu raka gruczołu krokowego stwierdza się sporadycznie.

Obecnie coraz powszechniej, zamiast metody otwartej, stosowane są mniej inwazyjne techniki operacyjne - laparoskopowa oraz z wykorzystaniem robota.

W obszernym amerykańskim materiale 8837 pacjentów poddanych minimalnie inwazyjnym zabiegom radykalnej prostatektomii (MIRP, *minimally invasive radical prostatectomy*) tj. laparoskopową prostatektomię oraz z wykorzystaniem robota lub zabiegom otwartym, wykazano skrócenie okresu hospitalizacji, mniejszą częstość transfuzji krwi, pooperacyjnych zaburzeń oddechowych oraz innych powikłań chirurgicznych w przypadkach stosowania MIRP [126]. Konieczność stosowania terapii uzupełniających oraz wyniki leczenia były zbliżone, natomiast obserwowano wyższy odsetek powikłań ze strony układu moczowo-płciowego pod postacią nietrzymania moczu oraz zaburzeń erekcji w tej metodzie w

porównaniu do otwartej prostatektomii. W metaanalizie porównującej 3 techniki: LRP, RARP oraz otwartą prostatektomię wykazano mniejszą utratę krwi i częstość transfuzji krwi na korzyść LRP/RARP oraz zbliżone ryzyko dodatnich marginesów przy stosowaniu zarówno otwartej RP jak i LRP/RARP [125,201,208]. W pracach innych odnotowano istotną przewagę RARP w porównaniu do otwartej radykalnej prostatektomii w zakresie trzymania moczu [86] oraz zaburzeń potencji [85]. Wykazano, że onkologiczne wyniki (odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych oraz czas wolny od wznowy biochemicznej) uzyskane przez doświadczonych chirurgów operujących z wykorzystaniem robota są zbliżone do tych po otwartej radykalnej prostatektomii zarówno w przypadkach nowotworu zlokalizowanego jak i miejscowo zaawansowanego [207], jakkolwiek dane dotyczące długotrwałej obserwacji chorych po tym leczeniu są dotychczas nieliczne [201]. Optymalna technika radykalnej prostatektomii jest obecnie szeroko dyskutowana. Podkreśla się konieczność centralizacji leczenia z udziałem robota co pozwala uzyskać najlepsze wyniki odnośnie doszczętności onkologicznej jak również oceny histopatologicznej usuniętego materiału [104].

W uzupełnieniu zabiegu operacyjnego u chorych z niekorzystnymi czynnikami patologicznymi: obecnością komórek nowotworowych w linii cięcia, naciekaniem raka poza torebkę stercza i pęcherzyków nasiennych zalecane jest pooperacyjne napromienianie [292,284]. Według wytycznych NCCN również w przypadkach utrzymywania się po zabiegu podwyższonych stężeń PSA oraz wskaźnika Gleasona 8-10.

Ratunkowa (*salvage*) prostatektomia stosowana w przypadkach miejscowego niepowodzenia radykalnej radioterapii obciążona jest bardzo wysokim ryzykiem powikłań [244].

1.5.2. RADIOTERAPIA

Radioterapia raka gruczołu krokowego obejmuje napromienianie z zewnątrz lub od wewnątrz (brachyterapia) z użyciem źródeł promieniowania wprowadzanych w obręb gruczołu na czas leczenia (typowo izotopu irydu-197, rzadko palladu-103) lub pozostawianych w gruczole (tzw. implanty stałe, typowo izotopu jodu-125), w technice odpowiednio wysokiej (HDR) i niskiej mocy dawki (LDR). Śródkankowa brachyterapia jest stosowana jako metoda samodzielna lub w połączeniu z napromieniowaniem wiązką zewnętrzną.

Współczesny przegląd piśmiennictwa z lat 2000-2010 opisującego wyniki różnych form leczenia zlokalizowanego raka gruczołu krokowego ujawnia najlepszą kontrolę miejscową w

wyniku brachyterapii stosowanej zarówno samodzielnie jak i w połączeniu z wiązką zewnętrzną u chorych ze wszystkich grup ryzyka [106].

Techniki radioterapii znacznie udoskonalono w ostatnich kilkudziesięciu latach, umożliwiając precyzyjne ogniskowanie wiązek promieniowania w objętości guza i w konsekwencji eskalację zastosowanej dawki. Poprawiło to wyniki leczenia równocześnie ograniczając narażenie otaczających narządów krytycznych na ryzyko uszkodzeń popromiennych. Do postępu radioterapii przyczyniło się głównie wprowadzenie trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3D-CRT; *three-dimensional conformal radiotherapy*) oraz, zalecanej i coraz powszechniej stosowanej w raku gruczołu krokowego techniki radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT; *intensity-modulated radiation therapy*) umożliwiające podanie wysokiej dawki 70-74 Gy [64,183,184,250]. Najnowsze techniki takie jak *helical* IMRT i stereotaktyczna radioterapia umożliwiają jeszcze bardziej precyzyjne napromienianie guza nowotworowego wysoką dawką z jednoczesną lepszą ochroną tkanek zdrowych, co w efekcie zwiększa szansę wyleczenia i zmniejsza ryzyko niepożądanych odczynów popromiennych ze strony otaczających tkanek zdrowych. Najnowsza technika radioterapii kierowanej obrazem (IGRT; *image-guided radiotherapy*) ma zastosowanie w sytuacjach klinicznych wymagających podania dawek ≥ 78 Gy.

Według zaleceń NCCN, pierwotna teleterapia stercza zalecana jest we wszystkich grupach ryzyka, a w grupie umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka dodatkowo z objęciem węzłów chłonnych miednicznych, wraz z neoadjuwantową/ jednoczasową/ uzupełniającą hormonoterapią. Pierwotna brachyterapią LDR zalecana jest w monoterapii u chorych z grupy niskiego ryzyka, a w grupie umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka - w połączeniu z teleterapią i hormonoterapią.

W grupie niskiego ryzyka wykazano podobne przeżycie całkowite oraz czas do wznowy biochemicznej u chorych leczonych chirurgicznie lub napromienianych [175].

Wczesne odczyny popromienne, głównie ze strony pęcherza moczowego oraz odbytnicy, dotyczą około 50-70% napromienianych z powodu raka gruczołu krokowego. Podczas gdy większość objawów ustępuje wkrótce po zakończeniu napromieniania, ryzyko zaburzeń erekcji wzrasta z czasem [136,221,247]. Utrzymanie erekcji możliwe jest u 76% poddanych brachyterapii, u 60% poddanych skojarzonej brachyterapii i teleterapii, i u 55% napromienianych tylko wiązką zewnętrzną, w porównaniu do 34% po NSRP, 25% po standardowej RP, i u 13% poddanych krioterapii [234]. Nietrzymanie moczu stwierdza się u około 0,9% napromienianych [254].

Wybór formy radioterapii jako metody radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego nie jest ściśle określony. Techniki 3D-CRT oraz IMRT są powszechnie dostępne, mogą być stosowane w zaawansowanym wieku oraz u chorych z poważnymi współistniejącymi schorzeniami, które stanowią podstawę dyskwalifikacji od leczenia operacyjnego.

Optymalne - dawka i frakcjonowanie BT HDR nie są jednoznacznie określone. Coraz powszechniej leczenie to realizowane jest w 2, 3 frakcjach, a nawet jednej frakcji [189]. Taki sposób podania dawki w technice HDR ma uzasadnienie ekonomiczne oraz poprawia komfort chorych. Ponadto, radiobiologiczną cechą raka gruczołu krokowego tj. niskim współczynnikiem α/β . BT nie zaleca się u chorych z gruczołem znacznych rozmiarów oraz bardzo małym, w których trudno uzyskać odpowiednią „jakość” implantu – podstawowego parametru wpływającego na skuteczność leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono badań randomizowanych oceniających wyniki RT i RP. Dwie opublikowane analizy porównawcze dotyczące techniki IMRT i RP wykazały dłuższy czas przeżycia związany z nowotworem i przeżycia bez wznowy biochemicznej, jednak przy nieco gorszym przeżyciu całkowitym u napromienianych [1,182]. Grupa poddana radioterapii obejmowała jednakże mężczyzn starszych i obciążonych współistniejącymi schorzeniami.

U chorych z podwyższonym stężeniem PSA po RP, które narasta w 2. kolejnych oznaczeniach oraz potwierdzoną izolowaną wznową miejscową ma zastosowanie ratująca radioterapia łoża stercza, z lub bez objęcia obszarów węzłowych, podczas której podaje się podobne jak w napromienianiu uzupełniającym dawki 64-68 Gy [284,292]. Ratująca radioterapia jest najskuteczniejsza w przypadkach chorych, u których stężenie PSA wynosi poniżej 1 ng/ml i PSADT powyżej 10 miesięcy.

Według części autorów najkorzystniejszy przebieg raka gruczołu krokowego z wznową biochemiczną po prostatektomii dotyczy przypadków wdrożenia ratującej radioterapii łoża gruczołu krokowego już przy PSA $\leq 0,5$ ng/ml [35].

1.6. LECZENIE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO W STADIUM MIEJSCOWEGO ZAAWANSOWANIA

Wraz z wczesnym wykrywaniem raka gruczołu krokowego związanym z upowszechnieniem oznaczeń PSA, zmalała liczba chorych rozpoznawanych w stadium miejscowego zaawansowania guza [60]. Powszechnie uznawanym standardem leczenia tej grupy chorych jest radioterapia z jednoczasową/uzupełniającą trwającą do 3 lat od

zakończenia napromieniań hormonoterapią. Nadal jednak szereg zagadnień związanych z tą sytuacją kliniczną pozostaje nierozstrzygniętych. Są to: wielkość należnej (wysokiej) dawki promieniowania, a także celowość stosowania dodatkowo postępowania chirurgicznego. Ponadto, rola systemowego leczenia z udziałem klasycznej chemioterapii jak i nowszych jej form takich jak: abirateron i enzalutamid (leków aktywnych w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację), czy immunoterapii sipuleucelem [266]. W badaniu z losowym doborem chorych, stosowanie samodzielnej blokady androgenowej w tych przypadkach istotnie pogarszało wyniki miejscowej kontroli guza w porównaniu do hormonoterapii skojarzonej z napromienianiem [193].

Ogólnie, w tym stadium raka gruczołu krokowego leczenie operacyjne nie jest zalecane. Jednakże, wraz z doskonaleniem technik prostatektomii postępowanie chirurgiczne ma coraz częściej miejsce w wyselekcjonowanej grupie chorych na raka miejscowo zaawansowanego [80,274]. Wykonanie prostatektomii stanowiło niezależny korzystny czynnik rokowniczy odnośnie 5-letniego przeżycia u chorych z cechą kliniczną N(+) w porównaniu z chorymi nie operowanymi [80].

W uzupełnieniu zabiegu u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego stosowana jest zwykle, ze wskazań ogólnych, uzupełniająca radioterapia. Przedmiotem badań w tej grupie jest alternatywne postępowanie obejmujące napromienianie przedoperacyjne, w tym hipofrakcjonowane oraz z dodatkiem chemioterapii [266].

1.7. WZNOWA BIOCHEMICZNA

Rak gruczołu krokowego rozpoznawany we wczesnym stadium jest nowotworem o względnie łagodnym przebiegu i dobrym rokowaniu. Jednakże, u około 16-53% operowanych (16-31% i 26-53% odpowiednio w okresie 5- i 10-letniej obserwacji) dochodzi do wznowy biochemicznej tj. narastania PSA jako jedynego objawu choroby [6,54,112,236,260,286].

Istnieje szereg (około 50) definicji wznowy biochemicznej u chorych po prostatektomii [59,187]. Według wytycznych EAU i AUA z 2014 r. wznowę biochemiczną rozpoznaje się w przypadku wzrostu PSA $\geq 0,2$ ng/ml, potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Narastanie stężenia PSA może wyprzedzać klinicznie jawną chorobę o kilka miesięcy lub kilka lat [163]. Według niektórych mediana czasu między wznową biochemiczną a kliniczną wynosi 8 lat [223]. Czynnikiem ryzyka wznowy biochemicznej są: wysoki wskaźnik Gleasona, znaczne zaawansowanie kliniczne i patologiczne, wysokie stężenie PSA przed zabiegiem, dodatni stan marginesów chirurgicznych oraz obecność

przerzutów do węzłów chłonnych [61,214,260]. Ponadto nie zastosowanie uzupełniającej radioterapii w grupie wysokiego ryzyka wznowy miejscowej, w szczególności z obecnością dodatniego marginesu chirurgicznego [96]. Według niektórych również starszy wiek w chwili zabiegu [93,261], oraz wysoki współczynnik masy ciała [281]. Ryzyko wystąpienia wznowy biochemicznej określić można również przy użyciu nomogramów m.in. Kattana [144].

Wzrost stężenia markera może świadczyć o nawrocie miejscowym, rozsiewie lub występowaniu obu tych sytuacji. Wznowę biochemiczną będącą wyrazem nawrotu miejscowego cechuje zwykle powolny, późniejszy wzrost PSA, natomiast jako objaw rozsiewu – szybszy i wcześniejszy wzrost markera (odpowiednio PSADT >11 mies. vs. <4-6 mies., PSAV <0,75 ng/ml/rok vs. >0,75 ng/ml/rok) [163,223,277]. Inni podają PSADT wynoszący odpowiednio 11,7-13 mies. i 3-4,3 mies. [114,286].

W diagnostyce miejsca nawrotu raka gruczołu krokowego, poza badaniami obrazowymi, może być przydatna biopsja zespolenia pęcherzowo-cewkowego wykonywana pod kontrolą TRUS. Badanie to cechuje jednak niska skuteczność w wykrywaniu nawrotu miejscowego raka u chorych z stężeniem PSA <1 ng/ml [251].

Wykrycie nawrotu miejscowego umożliwia włączenie leczenia ratunkowego.

Optymalna strategia postępowania w przypadku wznowy biochemicznej u pierwotnie operowanych chorych odnośnie leczenia miejscowego (ratująca radioterapia) oraz systemowego pozostaje nieustalona i jest indywidualizowana. Czas wdrożenia blokady androgenowej zależy od PSA V oraz związanego z nawrotem PSA niepokoju pacjenta. Hormonoterapię wdraża się przy występowaniu objawów chorobowych, a u bezobjawowych chorych wczesne rozpoczęcie blokady androgenowej zaleca się jeśli stwierdza się stężenie PSA >0,5 ng/ml i tempo podwojenia stężenia markera (PSADT) jest krótkie (<9-12 mies.) oraz przewidywane jest długie naturalne przeżycie chorego [198]. Podaje się najlepsze wyniki odległe u pacjentów z wznową biochemiczną po radykalnej prostatektomii, poddanych ratunkowej radioterapii przy stężeniu PSA <0,5 ng/ml [275]. W wybranych przypadkach chorych z grupy niskiego ryzyka z wznową wyłącznie miejscową możliwa jest jedynie obserwacja, oraz włączenie leczenia w momencie postępu choroby.

II. CEL PRACY

1. Ocena odległych wyników leczenia chorych po radykalnej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego, z uwzględnieniem czasu do wznowy biochemicznej.
2. Ocena rokowniczego znaczenia wybranych parametrów związanych z guzem, chorym oraz leczeniem.
3. Ocena wczesnych i późnych powikłań radykalnej prostatektomii oraz wybranych funkcji jakości życia chorych po leczeniu.

III. MATERIAŁ I METODA

3.1. KRYTERIA DOBORU CHORYCH

Praca stanowi retrospektywną analizę obejmującą 160 chorych leczonych operacyjnie metodą radykalnej załonowej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego w stadium zaawansowania cT1a-3bN0M0 (pT2a-4NxM0) w Oddziale Urologii Szpitala Miejskiego w Gdyni w latach 2002-2010. Z analizy, z powodu niemożności uzyskania pełnych danych medycznych wyłączono 19 pacjentów leczonych w tym okresie. Było to spowodowane brakiem kontaktu z 10 pacjentami, 5 nie wyraziło zgody na spotkanie oraz udostępnienie swoich dokumentów medycznych dla celów pracy, oraz brakiem kontroli chorych po leczeniu w 4 przypadkach.

Dane uzyskano w oparciu o szpitalne historie chorób i protokoły operacyjne, oraz dokumentację medyczną udostępnioną z poradni specjalistycznych oraz gabinetów prywatnych lekarzy prowadzących kontrolę chorych po leczeniu operacyjnym.

Bezpośredni kontakt nawiązano z 145 pacjentami, a w przypadkach nieżyjących chorych (15 pozostałych) z ich rodzinami. Miało to miejsce po wcześniejszym powiadomieniu telefonicznym lub listownym.

Obserwację chorych zakończono 01.02.2013 roku. Czas trwania obserwacji chorych po leczeniu wynosił średnio 67 miesięcy (zakres; 12 - 130 mies., mediana; 60 mies.), w tym 80 (50%) i 11 (6,87%) pacjentów obserwowano odpowiednio powyżej 5 i 10 lat. W okresie obserwacji do zgonu doszło u 15 pacjentów (9,37%), w tym u 2 z nich (1,6% analizowanej grupy) nastąpił on z powodu raka gruczołu krokowego, natomiast u 13 (8,12%) z innych przyczyn.

3.2. CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA CHORYCH

W analizowanej grupie rak gruczołu krokowego został wykryty na podstawie biopsji rdzeniowej gruczołu krokowego wykonywanej igłą *tru-cut* pod kontrolą TRUS z powodu podwyższonego stężenia PSA ($>4,0$ ng/ml) u 138 pacjentów, z powodu nieprawidłowego wyniku DRE u 5 chorych, a u 1 chorego stwierdzanego w badaniu TRUS ogniska podejrzanego o rozrost.

Zmiany w DRE przed zabiegiem nieco częściej dotyczyły prawego płata niż lewego (odpowiednio u 56,5% i 43,5%; $n=49$).

Rutynowo stosowanym schematem biopsji stercza była rozszerzona biopsja sekstantowa obejmująca 12 rdzeni tkankowych. U pojedynczych chorych wykonano powtórny biopsję saturacyjną obejmującą strefę przejściową.

W 16 przypadkach nowotwór rozpoznano na podstawie materiału uzyskanego podczas zabiegu przezcewkowej elektroresekcji gruczołu krokowego (*Transurethral resection of the prostate*; TUR-P) wykonywanej z powodu nie ustępujących po leczeniu farmakologicznym objawów ze strony dolnych dróg moczowych w wyniku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

We wszystkich analizowanych przypadkach rozpoznano raka gruczołowego.

Ocenę stopnia zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego określono retrospektywnie w oparciu o klasyfikację TNM *American Joint Committee on Cancer* z 2010 roku. CT jamy brzusznej oraz miednicy przed zabiegiem wykonano u 133 (83,1%) chorych, badanie MRI jamy brzusznej/miednicy u 15 (9,4%), scyntyografię kośćca u 24 (15%), a w jednym przypadku PET.

Neoadjuwantową hormonoterapię przez okres 1-70 miesięcy (mediana 2 miesiące) otrzymało 15 (9,4%) pacjentów. Spośród tej grupy 13 leczono jedynie analogiem gonadoliberyny, natomiast 2 analogiem gonadoliberyny w połączeniu z antyandrogenem.

U wszystkich chorych wykonano radykalną prostatektomię z dostępu załonowego. Czas między uzyskaniem wyniku histopatologicznego przedoperacyjnego a dniem operacji wynosił średnio 165 dni (zakres: 12-263, mediana: 83 dni). W jednym przypadku okres ten wyniósł 3990 dni, podczas którego chory otrzymywał analog gonadoliberyny.

Chorych, z ustalonym rozpoznaniem raka, przyjmowano do oddziału w dniu poprzedzającym operację. Przygotowanie do zabiegu obejmowało oznaczenie morfologii krwi, elektrolitów, parametrów układu krzepnięcia oraz badanie EKG. Stosowano profilaktyczną antybiotykoterapię: typowo cefalosporynę III generacji - ceftriakson w dawce 2,0 g na dobę podawano dożylnie jedną godzinę przed operacją i kontynuowano do drugiej doby pooperacyjnej. Następnie włączano doustnie cefalosporynę II generacji (cefuroksym) lub fluorochinolony (ciprofloksacyna).

Zabiegi wykonywane były według techniki opisanej przez Walsh'a i Donker'a w następujących etapach:

- 1) Pozaotrzewnowe dotarcie oraz odsłonięcie pęcherza moczowego, gruczołu krokowego.
- 2) Podwiązanie splotu Santoriniego oraz przecięcie cewki moczowej.

- 3) Zlokalizowanie oraz zachowanie pęczków naczyniowo-nerwowych jedno lub obustronnie (u wybranych chorych).
- 4) Wycięcie gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz dystalnymi odcinkami nasieniowodów.
- 5) Plastyka szyi pęcherza moczowego wraz z zespoleniem z proksymalnym odcinkiem cewki moczowej.

Technika operacyjna oszczędzająca pęczki naczyniowo-nerwowe (*nerve sparing radical prostatectomy*; NSRP) wykonywana była u wszystkich operowanych, u których postępowanie takie było możliwe (pacjenci, którzy w okresie poprzedzającym operację mieli zachowane erekcje oraz gdy ryzyko naciekania pozatorebkowego raka było niskie: cT1c, Gleason <7, PSA <10 ng/ml). Decyzję o rezygnacji z zaoszczędzenia unerwienia podejmowano śródoperacyjnie, mianowicie w przypadku gdy istniało podejrzenie naciekania pozatorebkowego nowotworu. Wówczas, celem zwiększenia szansy uzyskania radykalności onkologicznej, wykonywano rozległą resekcję okołosterczową. Na podstawie dostępnej dokumentacji nie udało się jednoznacznie ustalić liczby chorych u których wykonano operacje oszczędzające jedno lub obustronnie pęczki naczyniowo nerwowe.

Chorych operowano w znieczuleniu ogólnym złożonym, czas trwania operacji wynosił średnio 198 minut (od 105 do 340 minut).

Pooperacyjnie chorzy otrzymywali leki przeciwbólowe dożylnie, u niektórych chorych podawano je zewnątrzoponowo. Od pierwszej doby po zabiegu pacjentów uruchamiano, dreny usuwano w dobie trzeciej, szwy w siódmej, natomiast cewnik Foley'a typowo w ósmej, w dniu wypisu ze szpitala. Ogółem okres hospitalizacji chorych wynosił od 7 do 75 dni, średnio 13,5 dnia. Trzech chorych w okresie pooperacyjnym przebywało czasowo w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej.

Wizyty kontrolne po leczeniu planowo odbywały się co 3 miesiące w pierwszym roku a w kolejnych latach co pół roku. Obejmowały one DRE, ocenę stężenia PSA w surowicy krwi, oraz, w zależności od wskazań klinicznych, inne badania.

Chorych, u których stwierdzono w preparacie pooperacyjnym czynniki ryzyka nawrotu kierowano do poradni onkologicznych.

Leczeniu uzupełniającemu poddanych zostało 47 (29,4%) operowanych (26 chorych z grupy PSA <0,2 oraz 21 z przetrwałym podwyższonym stężeniem PSA po radykalnej prostatektomii) w tym samodzielną radioterapię 16 (34,04%), radioterapię w skojarzeniu z hormonoterapią 13 (27,65%), a 18 (38,3%) – samą hormonoterapię.

Napromienianie pooperacyjne z podaniem dawki 60-74 Gy (zakres; 12-82 Gy) realizowano głównie w Oddziale Radioterapii Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni oraz Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W analizowanej grupie chorych wskazania do uzupełniającej radioterapii przedstawiono w tab. 8.

Tab. 8. Wskazania do uzupełniającej radioterapii po leczeniu operacyjnym (n=29)

Wskazania do uzupełniającej radioterapii	Liczba chorych (%)
Zaawansowanie patologiczne $\geq$ pT3	2 (6,89)
Dodatni margines chirurgiczny (1 chory z cechą $\geq$ pT3)	19 (65,51)
Dodatni margines chirurgiczny oraz utrzymujące się pooperacyjnie podwyższone stężenie PSA (4 chorych z cechą $\geq$ pT3)	6 (20,68)
Utrzymujące się pooperacyjnie podwyższone stężenie PSA (1 chory z cechą $\geq$ pT3)	2 (6,89)

Powikłania leczenia podzielono na śródoperacyjne, wczesne (występujące do 30 dni od zabiegu) oraz późne.

Ocenę zaburzeń erekcji dokonano w oparciu o skrócony kwestionariusz oceny życia płciowego mężczyzn IIEF-5 (*International index of erectile function*), składający się z pięciu pytań, który został uzupełniony o dodatkowe pytanie odnośnie możliwości uzyskania wzwodu umożliwiającego współżycie.

Analizę oceny potencji zawężono do grupy 94 mężczyzn (58,6% ogółu) prowadzących aktywne życie seksualne przed zabiegiem i u których nie stosowano leczenia uzupełniającego w postaci radioterapii i/lub hormonoterapii. Ponadto, nie ujęto tych utraconych z obserwacji z powodu zgonu.

Ocenę trzymania moczu dokonano na podstawie zaadoptowanego dla potrzeb pracy kwestionariusza CTCAE (*Common terminology criteria for adverse events*) w. 4.03 z 2010 roku, który chorzy wypełniali w trakcie ostatniego kontaktu. Ankietę wypełnianą przez chorych ujęto w tab. 9.

Analizę funkcji oddawania moczu przeprowadzono u 145 (90,6%) mężczyzn, nie objęto chorych utraconych z obserwacji z powodu zgonu. Żaden z pacjentów będących przedmiotem pracy nie zgłaszał nietrzymania moczu przed leczeniem operacyjnym.

Tab. 9. Zaadoptowany dla potrzeb pracy kwestionariusz CTCAE w. 4,03 z 2010 roku dotyczący trzymywania moczu

Stopień	0	1	2	3
Trzymanie moczu	Brak objawów nietrzymania moczu	Łagodne objawy nietrzymania moczu. Okazjonalne nietrzymanie moczu (np. kaszel, kichanie), wkładki niewskazane	Umiarkowane objawy nietrzymania moczu. Spontaniczne nietrzymanie moczu. Wkładki wskazane	Zupełne nietrzymanie moczu. Wskazana interwencja (kłamry, iniekcje kolagenu) zalecane leczenie operacyjne

3.3. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA CHORYCH

Charakterystykę kliniczną badanej grupy chorych ujęto w tab. 10.

Tab. 10. Charakterystyka chorych na raka gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii (n=160)

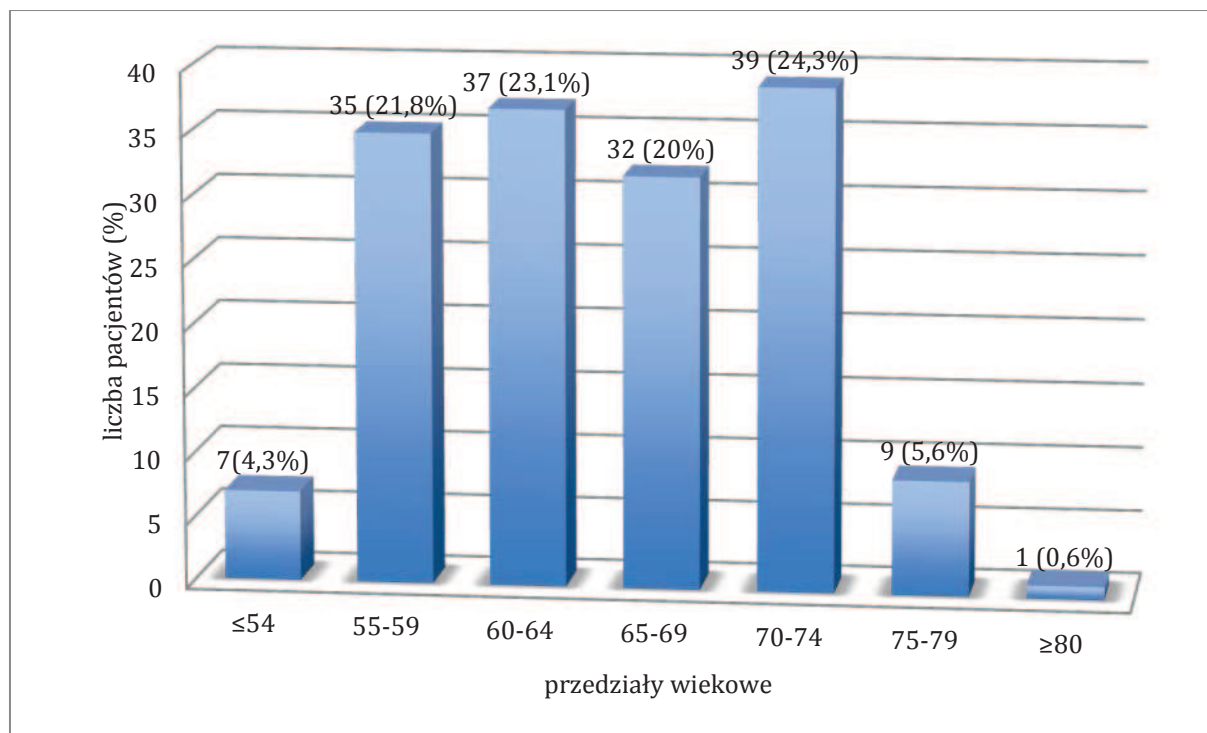
Cecha	Liczba chorych (%)
Wiek (lata)	
Zakres	51-83
Średnia	64,83
Choroby współistniejące	
Obecne	113 (70,6)
Stopień zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010	
cT1a-b	12 (7,5)
cT1c	74 (46,25)
cT2a-b	64 (40)
cT2c	7 (4,37)
cT3a	2 (1,25)
cT3b	1 (0,62)
Stężenie PSA przed zabiegiem (ng/ml) (n=158)	
≤10	98 (62,02)
10,1-20	44 (27,84)
>20	16 (10,12)
Wskaźnik Gleasona ustalony drogą biopsji (n=149)	
2-6	122 (81,87)
7	24 (16,1)
8-10	3 (2,01)
Grupa ryzyka wg D'Amico (n=147)	
Niska	71 (48,29)
Pośrednia	56 (38,09)
Wysoka	20 (13,6)
Grupa ryzyka wg AJCC 2010	
I	81 (50,62)
IIA	56 (35)
IIB	20 (12,5)
III	3 (1,87)

Tab. 10. cd. Charakterystyka chorych na raka gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii (n=160)

Rozpoznanie histologiczne pooperacyjne	
Rak gruczołowy	156 (97,5)
Obecność PIN	15 (9,37); w tym u 5 (3,12) HG
Brak nowotworu	4 (2,5)
Naciekanie nerwów	15 (9,37)
Obecność komórek raka w naczyniach krwionośnych	2 (1,25)
Obecność komórek raka w linii cięcia chirurgicznego	49 (31,41)
Stopień zaawansowania patologicznego wg AJCC 2010 (n=156)	
pT2a-b	67 (42,94)
pT2c	72 (46,15)
pT3a	10 (6,41)
pT3b	6 (3,84)
pT4	1 (0,64)
Wskaźnik Gleasona ustalony pooperacyjnie (n=155)	
2-6	109 (70,32)
7	36 (23,22)
8-10	10 (6,45)
Stężenie PSA po upływie 6 tygodni od zabiegu (ng/ml)	
<0,02	137 (85,62)
≥0,02	23 (14,37)
Neoadjuwantowa hormonoterapia	
Stosowano	15 (9,4)
Leczenie uzupełniające (n=47)	
Radioterapia	16 (34,04)
Hormonoterapia	18 (38,3)
Radioterapia + hormonoterapia	13 (27,65)
Pooperacyjne grupy pacjentów (n=160)	
Z wznową biochemiczną	33 (20,62)
Z przetrwałym pooperacyjnie podwyższonym stężeniem PSA	23 (14,37)
Z pooperacyjnym PSA <0,2 ng/ml, leczeni uzupełniająco	26 (33,76)
Bez leczenia uzupełniającego, wznowy biochemicznej oraz klinicznej	77 (48,12)
Z wznową kliniczną bez wznowy biochemicznej	1 (0,62)
Wznowa kliniczna (n= 28)	
Miejscowa	18 (64,28)
Lokoregionalna	2 (7,14)
Przerzuty odległe	8 (28,57)

W analizowanej grupie chorych najliczniejsi byli mężczyźni w przedziale wieku 55-74 lat (ryc. 1).

Ryc. 1. Rozkład wieku pacjentów w chwili zabiegu operacyjnego (n=160)



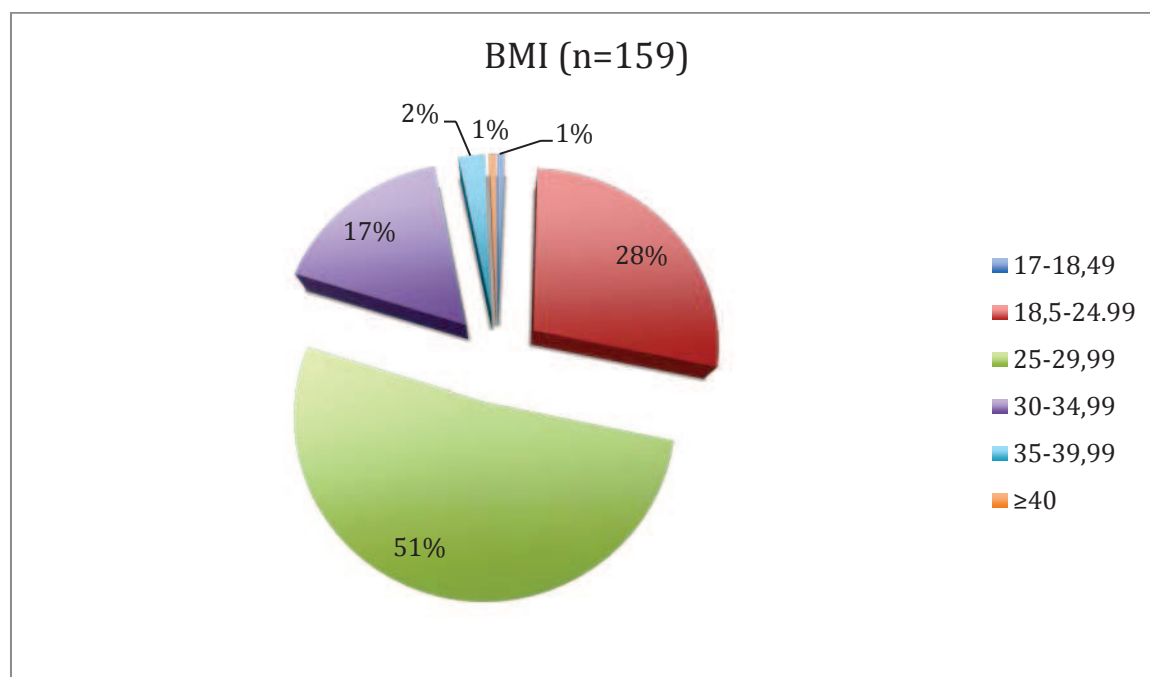
Ponad połowa badanych podawała nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Choroba niedokrwienna serca była kolejnym najczęstszym współistniejącym schorzeniem w badanej grupie (tab. 11). U 6 (3,75%) chorych współwystępowały inne nowotwory złośliwe rozpoznawane zarówno przed jak i po prostatektomii. Były to rak jasnokomórkowy nerki u 2 chorych, przewlekła białaczka limfatyczna u 2 pacjentów, oraz czerniak złośliwy, rak płuca i rak odbytnicy (u chorego z rakiem nerki).

Tab. 11. Występowanie schorzeń współistniejących (n=160)

Zmienna	n	%
Nadciśnienie tętnicze	90	56,25
Choroba niedokrwienna serca	30	18,75
Cukrzyca	20	12,5
Choroby tarczycy	6	3,75
Inne nowotwory	6	3,75

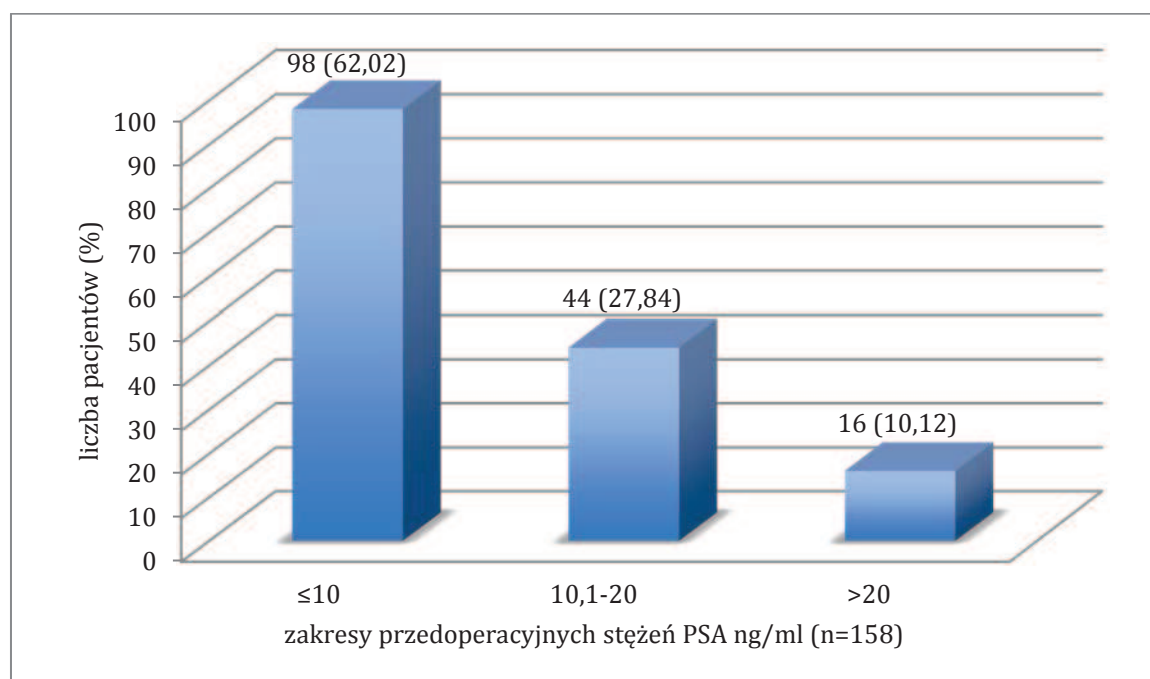
W oparciu o wskaźnik masy ciała (*body mass index*; BMI) prawidłową masę ciała (BMI 18,5-24,99 kg/m²) stwierdzano u 44 (27,67%) badanych (ryc. 2). Najczęściej (u 51,6%) stwierdzono nadwagę (BMI 25-29,99 kg/m²), natomiast u 20% otyłość (BMI ≥30 kg/m²).

Ryc. 2. Wskaźnik masy ciała u chorych na raka gruczołu krokowego poddanych analizie (n= 159)



Stężenie PSA w surowicy krwi przed zabiegiem prostatektomii w badanej grupie mieściło się w zakresie od 1,6 do 136,12 ng/ml (średnio 11,8 ng/ml). U większości stężenie markera zawierało się w przedziale 4,0-10 ng/ml. U 8 (5,06%) pacjentów przedoperacyjne PSA wynosiło <4,0 ng/ml (ryc. 3).

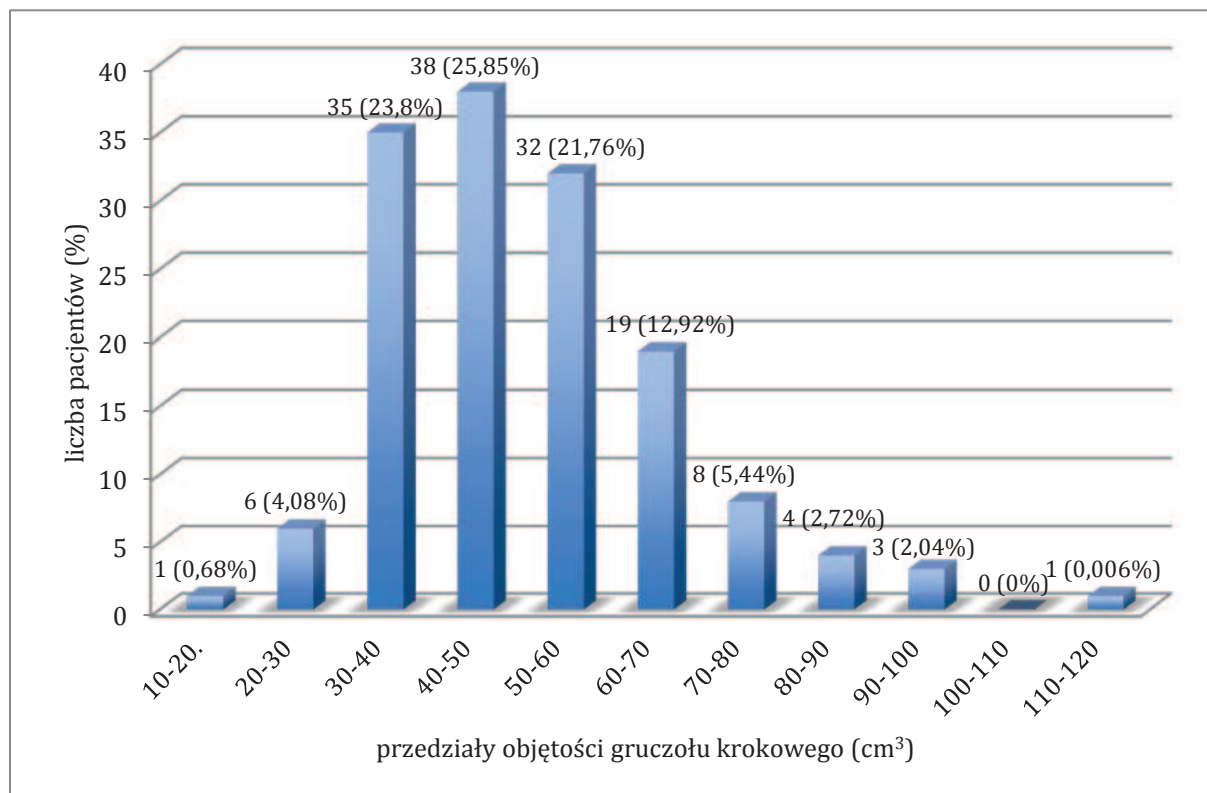
Ryc. 3. Zestawienie liczby chorych przed zabiegiem operacyjnym w poszczególnych przedziałach stężeń PSA



Objętość gruczołu krokowego obliczana na podstawie pomiarów dokonanych przy pomocy TRUS lub USG jamy brzusznej zawierała się w szerokich granicach (od 19 cm³ do 120 cm³; średnio 50,47 cm³ (ryc. 4).

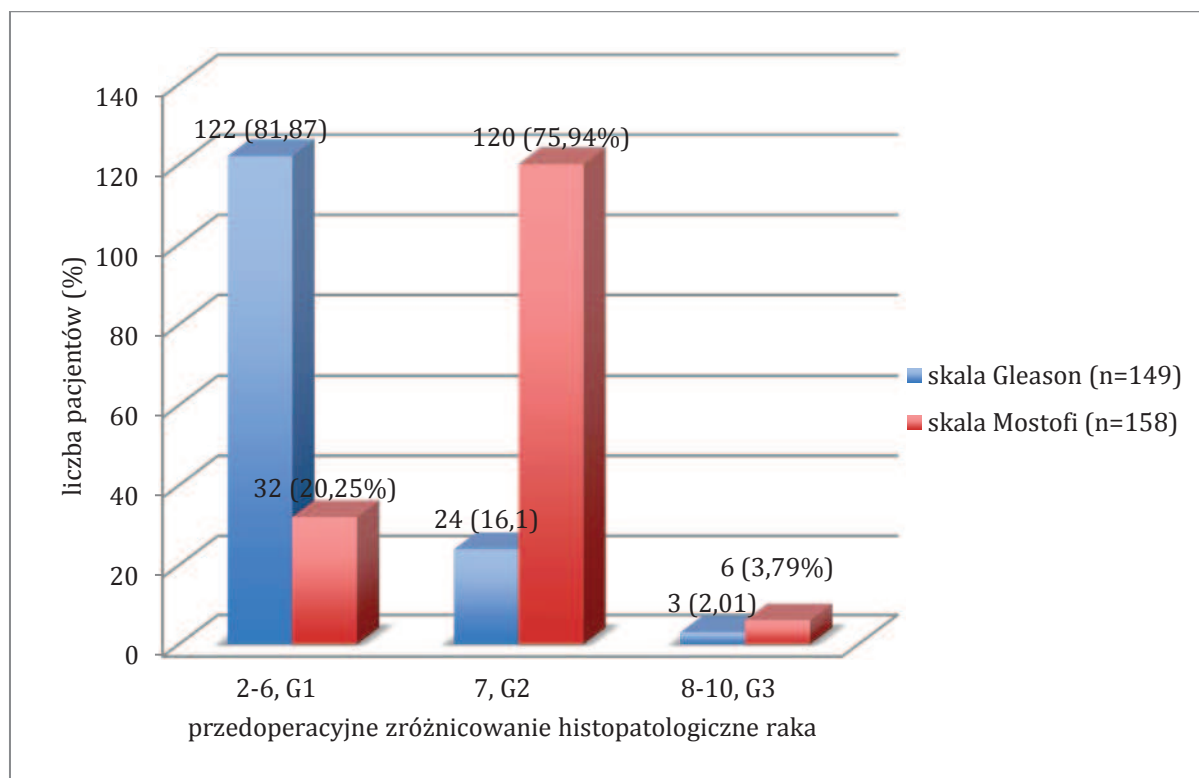
Nieprawidłowe zmiany ogniskowe oceniane w badaniu USG przed leczeniem operacyjnym zostały stwierdzone u 51 chorych, w tym u 25 w zakresie płata prawego, u 20 lewego, natomiast w obu płatach u 4. Naciekanie poza torebkę gruczołu krokowego stwierdzano u 2 chorych (w tym w jednym przypadku stwierdzono naciekanie pęcherzyków nasiennych).

Ryc. 4. Rozkład objętości gruczołu krokowego chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego (n=147)



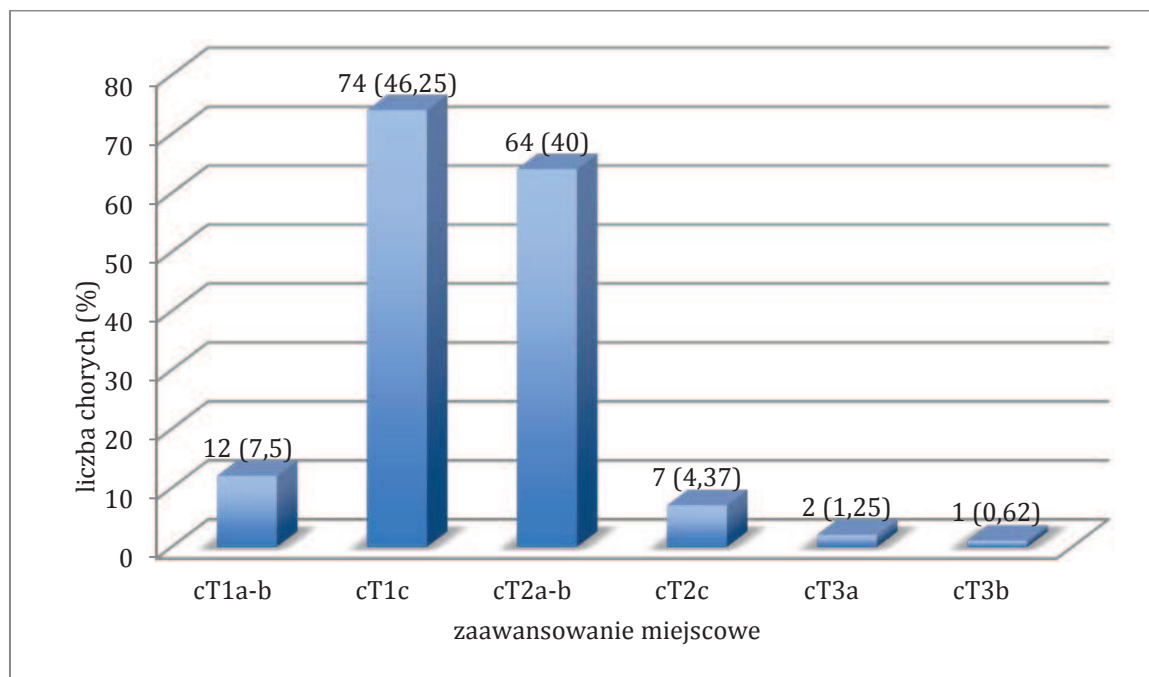
W grupie chorych poddanych analizie najczęściej stwierdzano raka średnio zróżnicowanego (G2), który stanowił 75% guzów, oraz wskaźnik Gleasona w przedziale 2-6 (81,87% spośród 149 ocenionych guzów) (ryc. 5).

Ryc. 5. Przedoperacyjne zróżnicowanie histologiczne raka gruczołu krokowego.



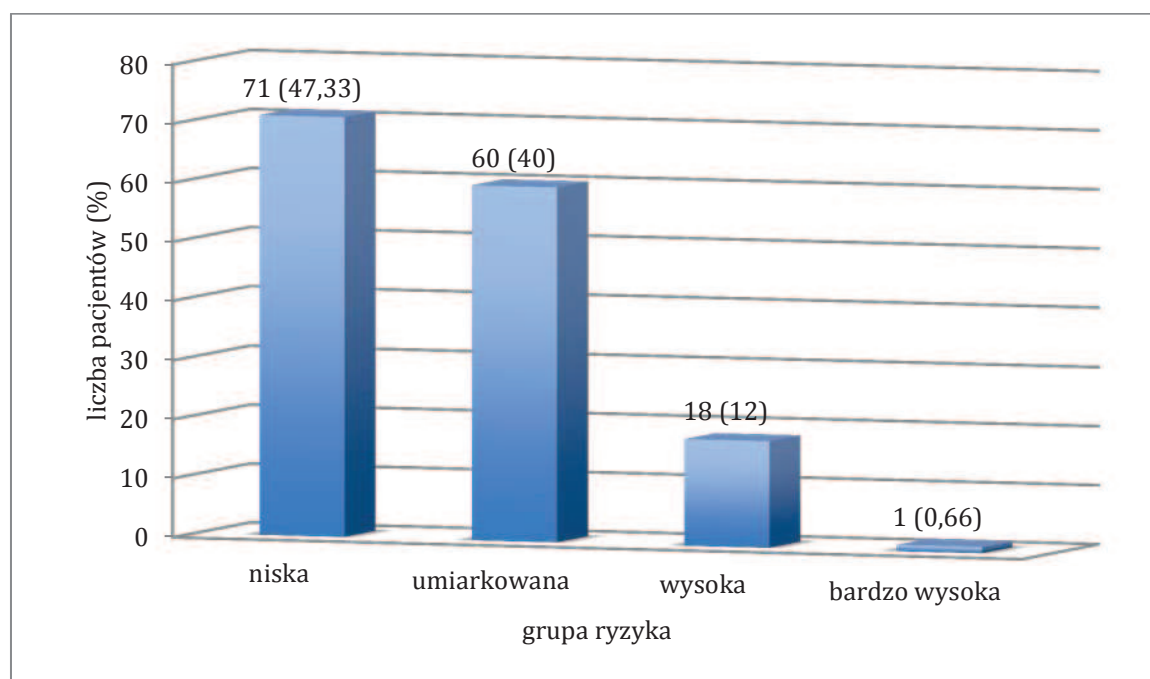
Analizowany w pracy materiał niemal w połowie przypadków obejmował raka w stadium klinicznym cT1c, i kolejno cT2a-b (ryc. 6). Brak informacji dotyczącej objętości guza w wyciętej tkance gruczołu krokowego w preparacie z TUR-P uniemożliwił rozróżnienie stopni zaawansowania cT1a i cT1b.

Ryc. 6. Przedoperacyjny stopień miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego (cT)

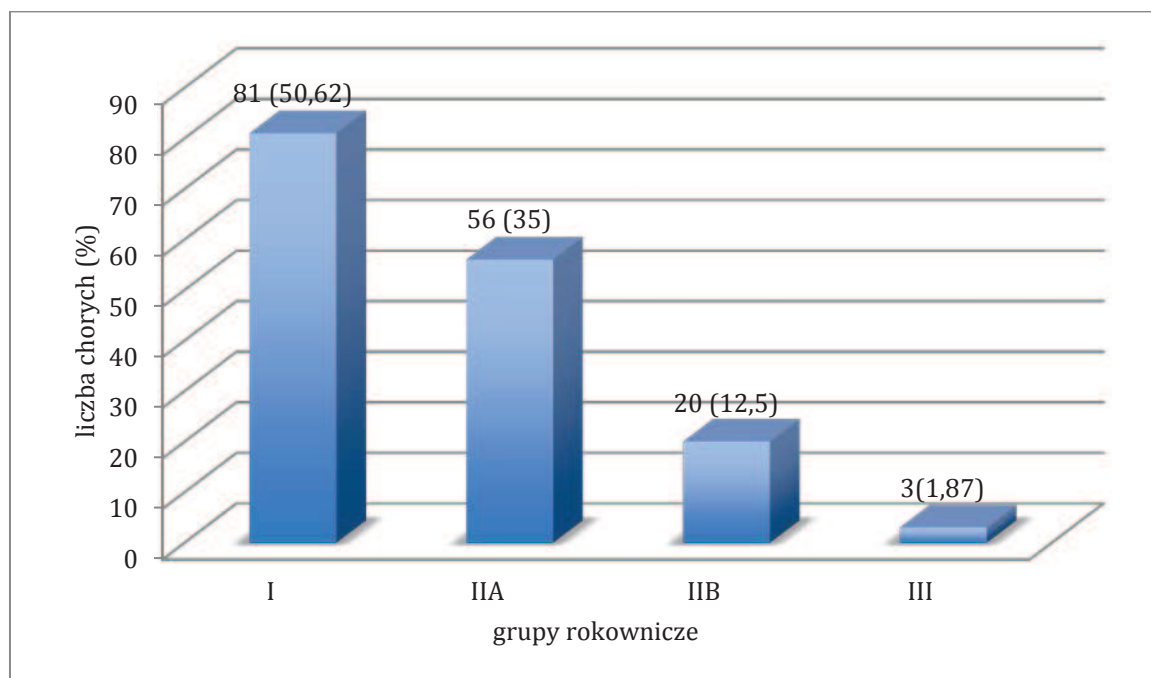


Analizowani chorzy w większości przypadków należeli do grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka nawrotu według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2014 r. (ryc. 7), oraz do grupy rokowniczej I i IIA według klasyfikacji TNM *American Joint Committee on Cancer* z 2010 r. (ryc. 8). Ponadto, do niskiej i umiarkowanej grupy wg D'Amico (ryc. 9).

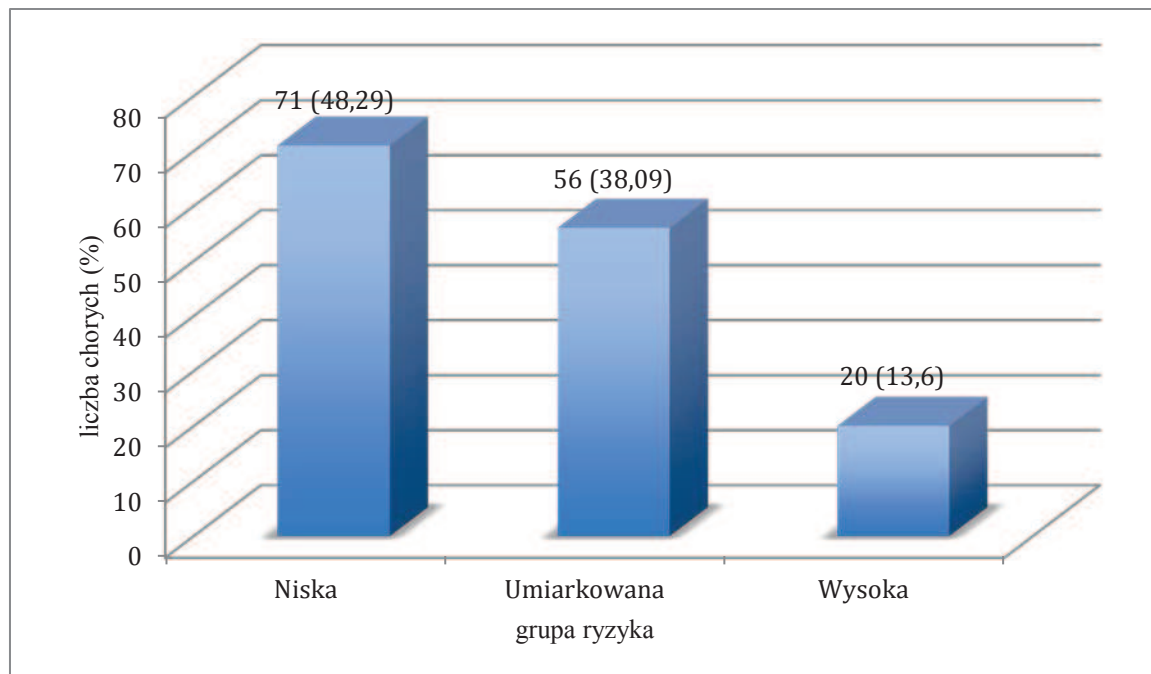
Ryc. 7. Liczba chorych w poszczególnych grupach ryzyka wznowy (wg. EAU 2013) (n=150)



Ryc. 8. Liczba chorych w poszczególnych grupach rokowniczych (wg. AJCC 2010) (n=160)

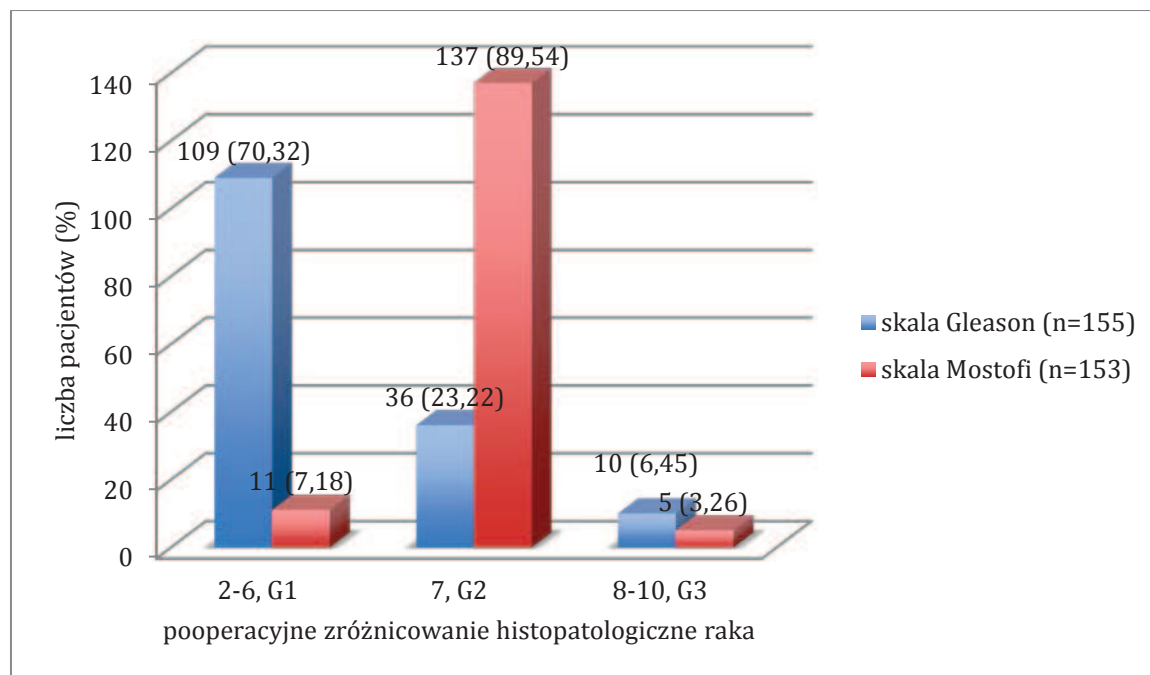


Ryc. 9. Liczba chorych w poszczególnych grupach ryzyka wznowy (wg D'Amico) (n=147)



W pooperacyjnym materiale histopatologicznym dominowało utkanie raka gruczołowego średniozróżnicowanego G2, w skali Gleasona w przedziale 2-6 (ryc. 10).

Ryc. 10. Pooperacyjne zróżnicowanie raka gruczołu krokowego.



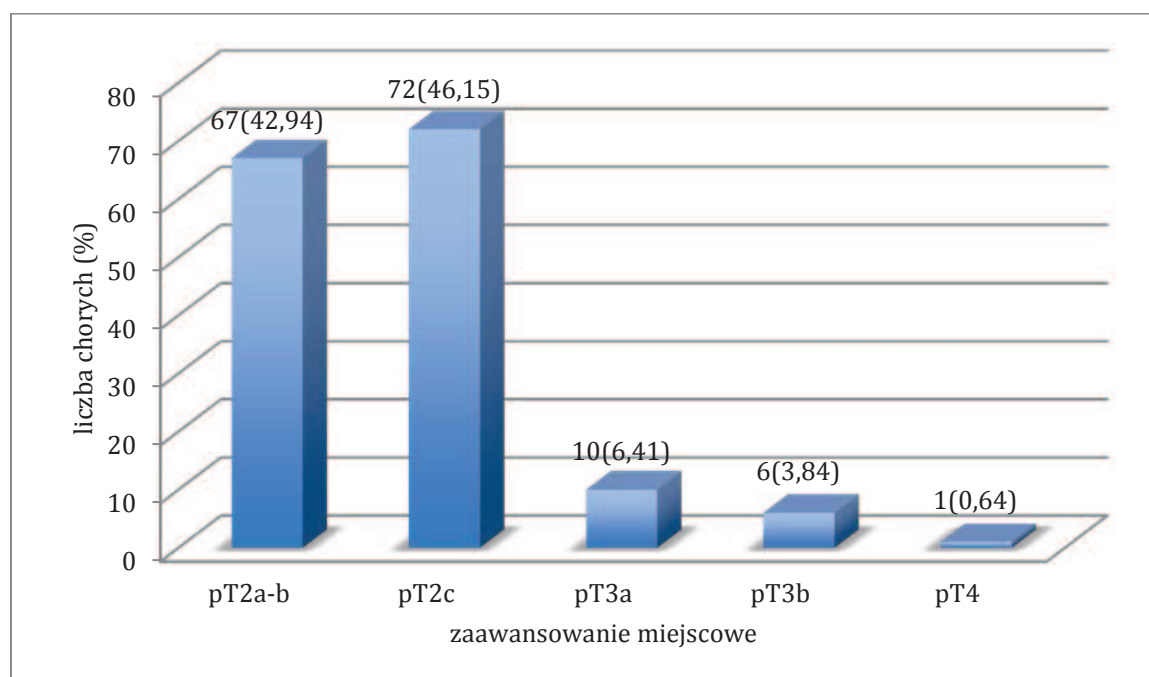
Różnice rozpoznań stopnia zróżnicowania raka w przed- i pooperacyjnej ocenie ujęto w tab. 12.

Tab. 12. Porównawcze zestawienie zróżnicowania raka w ocenie przed- i pooperacyjnej

Skala	Przedoperacyjne zróżnicowanie histopatologiczne (liczba chorych/%)		Pooperacyjne zróżnicowanie histopatologiczne (liczba chorych/%)	
Gleason	n=149	%	n=155	%
2-6	122	81,87	109	70,32
7	24	16,10	36	23,22
8-10	3	2,01	10	6,45
Mostofi	n=158	%	n=153	%
G1	32	20,25	11	7,18
G2	120	75,94	137	89,54
G3	6	3,79	5	3,26

W analizowanej w pracy grupie chorych dominował stopień zaawansowania pT2c (ryc. 10).

Ryc. 11. Stopień zaawansowania patologicznego raka gruczołu krokowego (pT) (n=156)



Spośród 49 (31,41%) chorych z cechą R1 u 32 (65,3%) zastosowano leczenie uzupełniające. Porównawcze zestawienie danych klinicznych chorych z i bez cechy R1 ujęto w tab. 13.

Tab. 13. Charakterystyka chorych z lub bez cechy R1

Cecha/parametr	Pacjenci z dodatnim marginesem chirurgicznym, n=49 (%)	Pacjenci z ujemnym marginesem chirurgicznym, n=107 (%)
Wiek w chwili zabiegu (lata)	n=49	n=107
Zakres	52-83	51-79
Średnia	65,24	64,67
Mediana	64	65
BMI (%)	n=48	n=107
Niedowaga	1 (2,08)	-
Waga prawidłowa	11 (22,91)	34 (31,77)
Nadwaga	25 (52,08)	55 (51,4)
Otyłość I stopnia	9 (18,75)	14 (13,08)
Otyłość II stopnia	2 (4,16)	3 (2,8)
Otyłość III stopnia	-	1 (0,93)
Przedoperacyjne stężenie PSA (ng/ml)	n=49	n=105
Zakres	2,68-136,12	1,6-47,32
Średnia	13,44	11,14
Mediana	8,17	8,26
Pooperacyjny wskaźniki Gleasona (%)	n=49	n=106
2-6	32 (65,30)	77 (72,64)
7	13 (26,53)	23 (21,69)
8-10	4 (8,16)	6 (5,94)
Zaawansowanie patologiczne (pT)	n=49	n=107
pT2a-b	9 (18,36)	58 (54,2)
pT2c	29 (59,18)	43 (40,18)
pT3a	4 (8,16)	6 (5,6)
pT3b	6 (12,24)	-
pT4	1 (2,04)	-

Tab. 13 cd. Charakterystyka chorych z lub bez cechy R1

Grupa ryzyka D'Amico (%)	n=46	n=97
Niska	18 (39,13)	51 (52,57)
Umiarkowana	22 (47,82)	32 (32,98)
Wysoka	6 (13,04)	14 (14,43)
Grupa rokownicza wg AJCC (%)	n=49	n=107
I	19 (38,77)	60 (56,07)
IIA	22 (44,89)	32 (29,9)
IIB	6 (12,24)	14 (13,08)
III	2 (4,08)	1 (0,93)
Wznowa biochemiczna	n=49	n=107
Tak	3 (6,12)	29 (27,1)
Nie	46 (93,87)	78 (72,89)
Przetrwale podwyższone stężenie PSA	n=49	n=107
Tak	12 (24,48)	11 (10,28)
Nie	37 (75,51)	96 (89,71)
Leczenie uzupełniające	n=49	n=107
Tak	32 (65,3)	15 (14,01)
Nie	17 (34,69)	92 (85,98)
Wznowa kliniczna	n=8	n=19
Miejscowa	3 (37,5)	14 (73,68)
Lokoregionalna	1 (12,5)	1 (5,26)
Przerzuty odległe	4 (50)	4 (21,05)
Zgon	n=4	n=11
Z powodu raka gruczołu krokowego	1 (25)	1 (9,09)
Inna przyczyna	3 (75)	10 (90,9)

Tab. 14. Częstość oraz stosowana metoda uzupełniającego leczenia w zależności od stanu marginesów chirurgicznych (n=47)

Margines chirurgiczny	Radioterapia		Leczenie hormonalne		Radioterapia i leczenie hormonalne	
	n	%	n	%	n	%
Dodatni (n=32)	14	29,78	7	14,89	11	23,40
Ujemny (15)	2	4,25	11	23,40	2	4,25

U 2 (4,25%) chorych z ujemnym marginesem chirurgicznym zastosowano uzupełniającą radioterapię, jeden z analizowanych pacjentów przedoperacyjnie zakwalifikowany był do grupy umiarkowanego, podczas gdy drugi do wysokiego ryzyka wznowy raka po leczeniu radykalnym wg. klasyfikacji D'Amico. U obydwu stwierdzono raka miejscowo zaawansowanego pT3a i niewykrywalne stężenia PSA po zabiegu. Obaj zostali poddani napromieniowaniu w dawce 70Gy/2Gy/35fr. Hormonoterapię w połączeniu z teleterapią zastosowano u 2 (4,25%) pacjentów, u których nie stwierdzono komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego. U jednego z grupy niskiego ryzyka i nowotworem ograniczonym do narządu (pT2a), z pooperacyjnym stężeniem PSA wynoszącym 3,78 ng/ml, miesiąc przed radioterapią w dawce 73Gy/39fr. włączono antyandrogen (leczenie 2 miesięczne) wraz z analogiem gonadoliberyny (stosowanym do końca obserwacji). Drugi to chory z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem miejscowo zaawansowanym (pT3a), z pooperacyjnym stężeniem PSA 1,23 ng/ml który otrzymał maksymalną blokadę androgenową miesiąc przed radioterapią w dawce 70Gy/35fr., antyandrogen przez 52 m-ce, oraz analog gonadoliberyny do końca obserwacji. 11 (23,40%) analizowanych pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym otrzymało uzupełniającą hormonoterapię, spośród których u trzech stwierdzano miejscowo zaawansowaną chorobę (pT3a), u 8 przetrwałe podwyższone stężenie PSA. U 3 innych rak gruczołu krokowego był ograniczony do narządu i pooperacyjne stężenie PSA było niewykrywalne.

3.4. METODY STATYSTYCZNE

W analizie opisowej dla zmiennych ciągłych (wiek) podano średnią, medianę i zakres, zmienne kategoryzowane opisano za pomocą liczebności i odsetka w podgrupach.

Porównań zmiennych kategoryzowanych dokonano za pomocą testu chi-kwadrat według Pearsona; w przypadku niskich oczekiwanych liczebności zastosowano test dokładny Fishera. W analizie dotyczącej zmiennych ciągłych oceniano parametryczność danych stosując test Shapiro – Wilk. W celu oceny związku zmiennych kategorycznych i ciągłych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym, porównywano średnie stosując test t-Studenta.

Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. Wybrane wskaźniki opisujące krzywą przeżycia (mediana czasu przeżycia, prawdopodobieństwo 5-letniego i 10-letniego przeżycia) przedstawiono z 95-procentowym przedziałem ufności (95% PU). Czas przeżycia bez nawrotu biochemicznego oznaczono dla podgrupy 111 chorych, u których pooperacyjny PSA wynosił <0.2 ng/ml.

W analizie czynników rokowniczych stosowano test logrank oraz jednoczynnikowy model Coxa. Wszystkie cechy brane pod uwagę w analizie jednoczynnikowej były następnie oceniane pod kątem wzajemnych zależności z wykorzystaniem regresji logicznej w przypadku zmiennych kategorycznych lub regresji liniowej dla zmiennych ciągłych. Oceniano także liniowość związków, korzystając z analizy korelacji. Tak przygotowane dane poddano analizie wieloczynnikowej przy zastosowaniu modelu proporcjonalnego ryzyka (model Coxa). Końcowy model - grupę czynników o niezależnej wartości rokowniczej, uzyskano stosując technikę *backward stepwise selection*.

Przyjęto poziom istotności statystycznej α 0,05 we wnioskowaniu statystycznym. Do obliczeń statystycznych wykorzystano program komputerowy Stata 8.0.

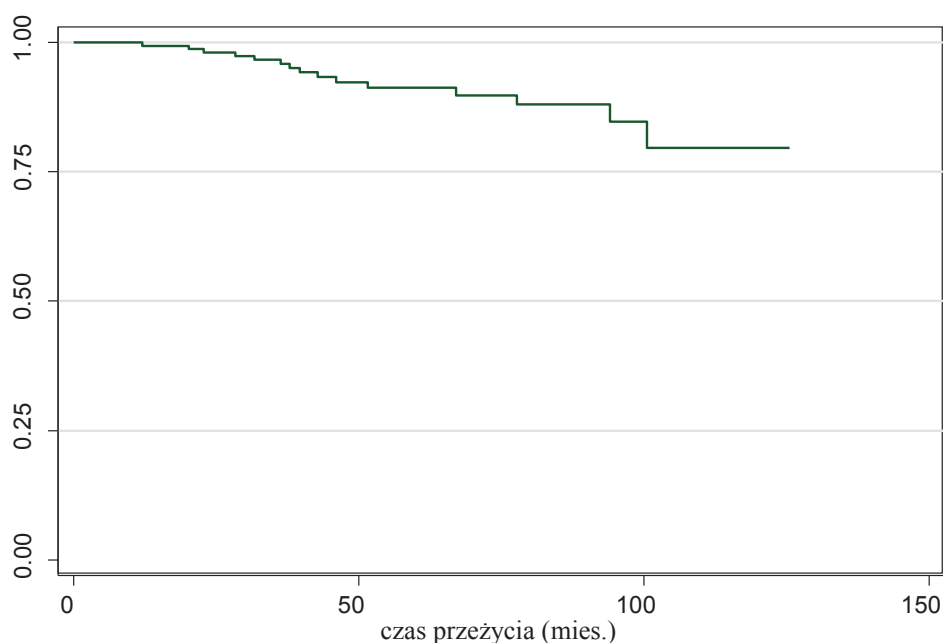
IV. WYNIKI

4.1. CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA

4.1.1. CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA W CAŁEJ GRUPIE

Udział przeżyć 5-letnich w całej grupie wynosił 91% (95% PU; 84-95 %), a 10-letnich 79% (95% PU; 63-89%) (ryc. 12).

Ryc. 12. Przeżycia całkowite w całej grupie

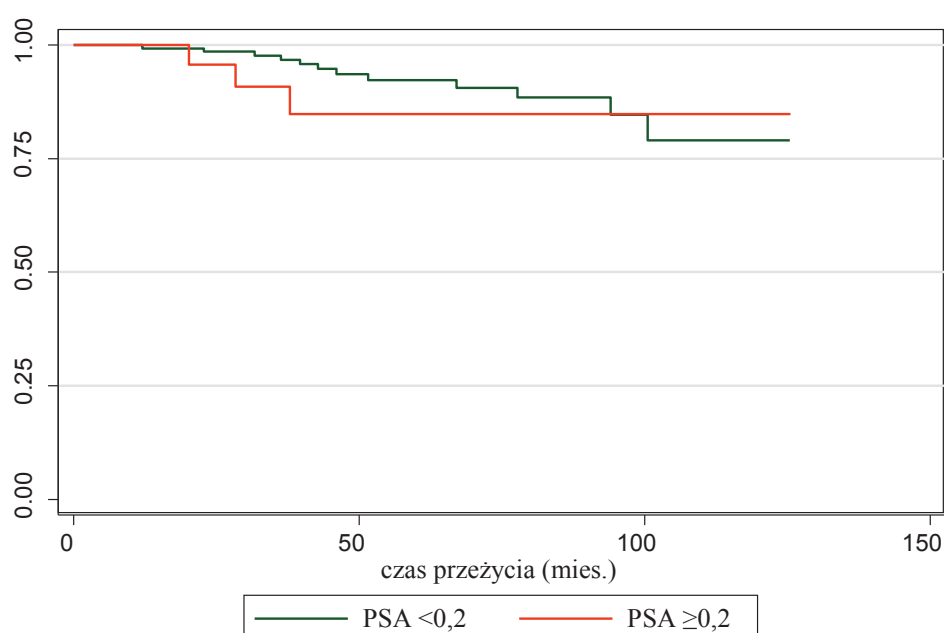


Do wznowy miejscowej doszło u 18 pacjentów (11,25%), wznowy regionalnej u 2 chorych, a przerzuty do odległych narządów odnotowano u 8 (5%). Najczęstszą lokalizacją rozsiewu były kości (8 pacjentów) i węzły chłonne miedniczne (4 pacjentów). U 4 chorych rozsiew dotyczył tylko układu kostnego, u 2 – układu kostnego i węzłów chłonnych, a węzłów chłonnych oraz kości, wątroby i płuc u dwóch kolejnych chorych. W 2 przypadkach rozsiewowi do kości towarzyszyła wznova lokoregionalna raka.

W okresie obserwacji do zgonu z powodu raka gruczołu krokowego doszło u 2 chorych co stanowiło 1,25 % badanej grupy, natomiast z innych przyczyn zmarło 13 pacjentów.

Prawdopodobieństwo przeżycia nie różniło się istotnie u chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA $<0,2$ ng/ml i u których stężenie to wyniosło $\geq 0,2$ ng/ml (ryc. 13).

Ryc. 13. Prawdopodobieństwo przeżycia w całej grupie w zależności od pooperacyjnego stężenia PSA (PSA $<0,2$ ng/ml oraz $\geq 0,2$ ng/ml)

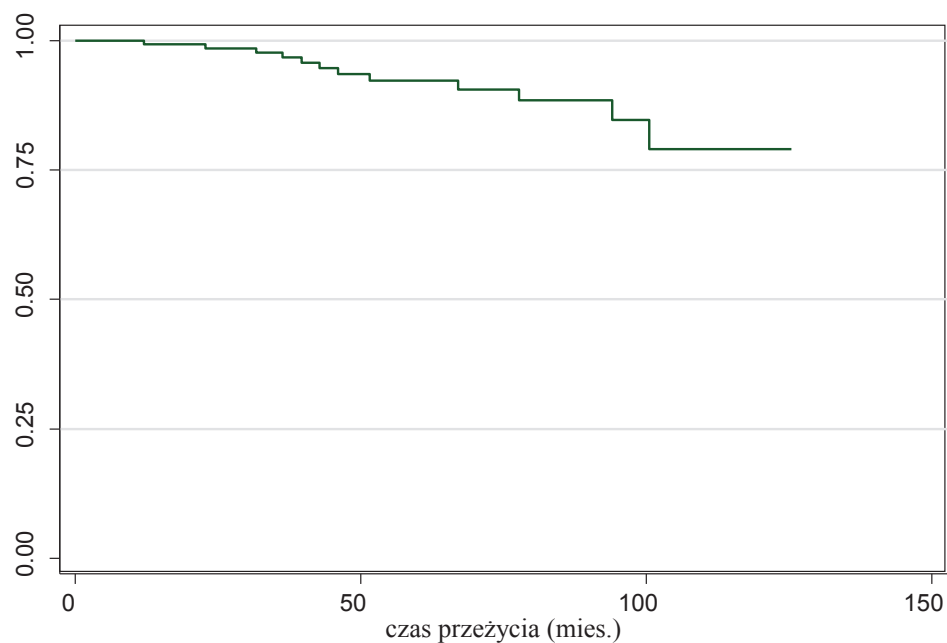


4.1.1.1. CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA W PODGRUPIE CHORYCH Z POOPERACYJNYM STĘŻENIEM PSA $<0,2$ ng/ml

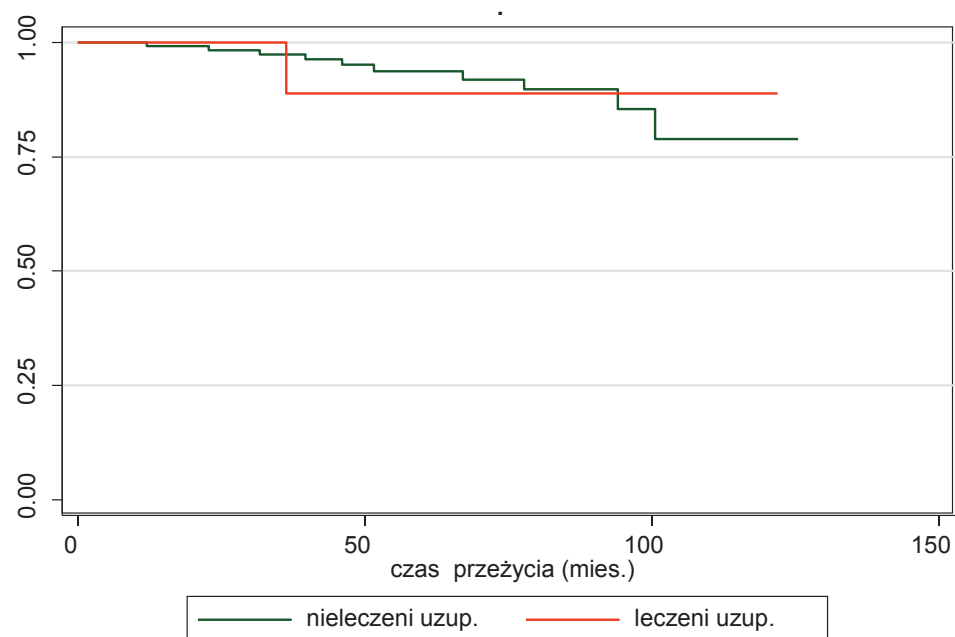
Udział 5-letnich przeżyć całkowitych w podgrupie 137 chorych, u których stężenie PSA w okresie 6 tygodni od zabiegu wynosiło $<0,2$ ng/ml wynosił 92% (PU; 85-96%), a 10-letnich 79% (PU; 60-89%) (ryc.14). Nie odnotowano istotnych różnic pośród leczonych i nie leczonych uzupełniająco (ryc.15).

Do wznowy miejscowej lub regionalnej w tej grupie doszło u 11 pacjentów (8,02%), a do przerzutów odległych – u 3 (2,18%). Najczęstszą lokalizacją przerzutów były kości (u 2 pacjentów) i węzły chłonne miedniczne (u 2).

Ryc. 14. Prawdopodobieństwo przeżycia w podgrupie chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA <0,2 ng/ml



Ryc. 15. Prawdopodobieństwo przeżycia w podgrupie chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA <0,2 ng/ml leczonych oraz nieleczonych uzupełniająco

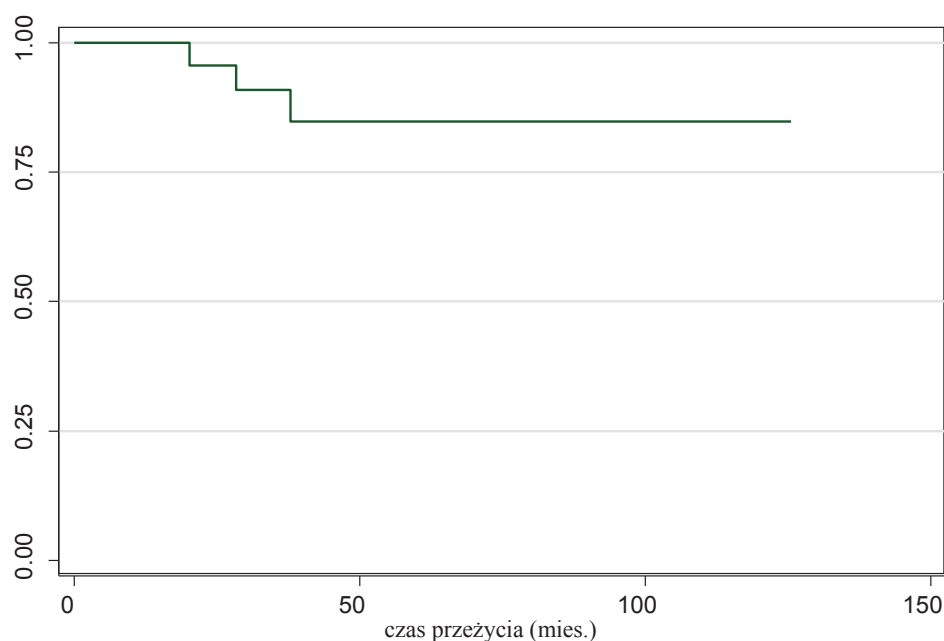


4.1.1.2. CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA W PODGRUPIE CHORYCH Z POOPERACYJNIE UTRZYMUJĄCYM SIĘ PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PSA

W podgrupie 23 chorych, u których stężenie PSA w okresie 6 tygodni od zabiegu wynosiło $\geq 0,2$ ng/ml udział przeżyć 5-letnich wynosił 85% (PU; 59-95%), a 10-letnich 84% (PU; 59-95%).

Do wznowy miejscowej lub regionalnej doszło u 9 pacjentów (39,13%) tej grupy, a do przerzutów odległych – u 5 (21,73%). Najczęstszą lokalizacją przerzutów były kości (7 pacjentów) i węzły chłonne miedniczne (u 2).

Ryc. 16. Prawdopodobieństwo przeżycia w podgrupie chorych z pooperacyjnie utrzymującym się podwyższonym stężeniem PSA



4.2. CZYNNIKI ROKOWNICZE DLA CAŁKOWITEGO CZASU PRZEŻYCIA

Rokownicze znaczenie poszczególnych czynników klinicznych w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia poddano analizie jedno- oraz wieloczynnikowej. W analizie jednoczynnikowej uwzględniono następujące czynniki: wiek (≤ 59 ; 60-64; 65-69; ≥ 70 lat), BMI (< 30 ; ≥ 30), przedoperacyjne stężenie PSA (≤ 10 ; $> 10-20$; > 20), wskaźnik Gleasona

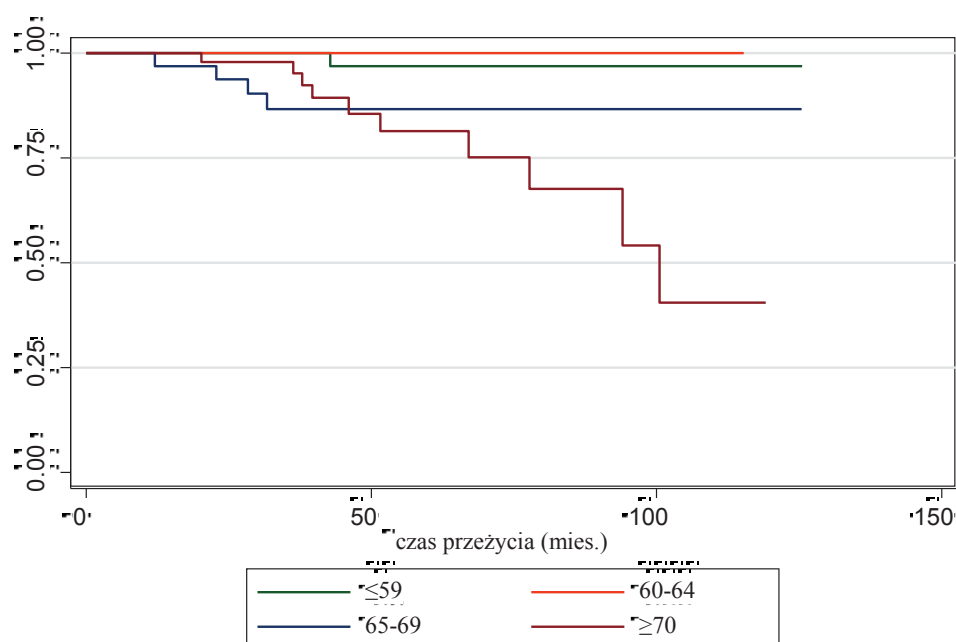
uzyskany drogą biopsji (bGleason: 1-6; 7; ≥ 8), klinicznie oznaczoną cechą T (cT1a-c; cT2a,b; cT2c-3a,b), wskaźnik Gleasona oznaczony na podstawie materiału pooperacyjnego (pGleason: 1-6; 7; ≥ 8), patologicznie oznaczoną cechą T (pT2a,b; pT2c; pT3a,b,4), oraz obecność lub brak komórek raka w marginesie wycięcia (R0; R1).

Z wymienionych zmiennych z krótszym czasem przeżycia związany był starszy (≥ 70 lat) wiek w chwili operacji oraz znaczne zaawansowanie patologiczne (pT3a,b,4). Pozostałe analizowane czynniki nie miały znamienne istotnego wpływu na czas przeżycia. Współczynniki ryzyka dla poszczególnych cech, odpowiadające im 95% przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej zestawiono w tab.14., natomiast krzywe przeżycia dla znamienych cech przedstawiono na ryc.17 i 18.

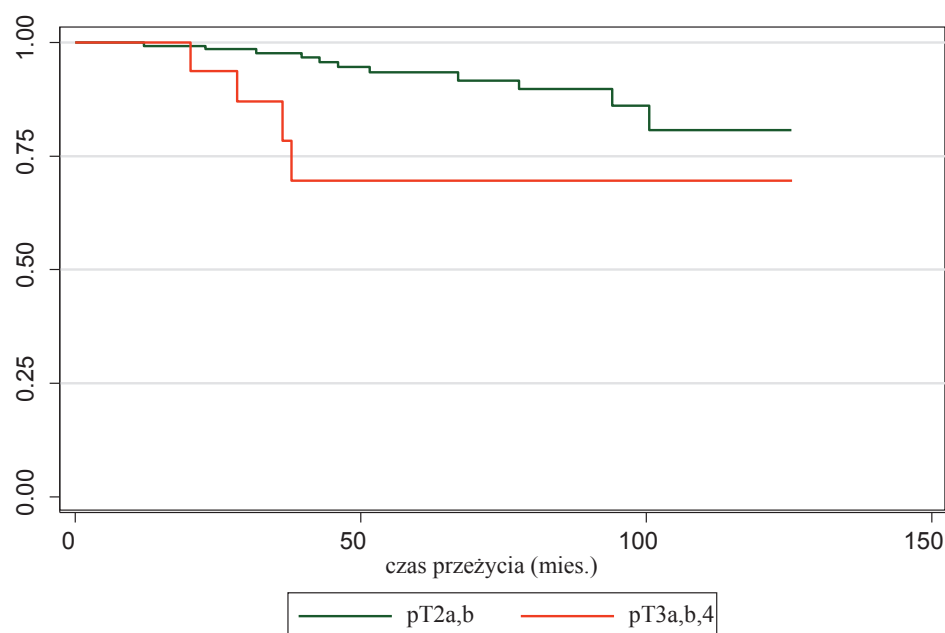
Mediana czasu przeżycia dla chorych w wieku ≥ 70 lat w chwili prostatektomii wynosiła 101 miesięcy, prawdopodobieństwo 5-letnich przeżyć w tej grupie chorych wyniosło 81% (PU; 62-91%), natomiast 10-letnich 0,4% (PU; 12-68%).

Prawdopodobieństwo 5-letnich oraz 10-letnich przeżyć dla chorych z cechą pT3a,b,4 wyniosło 69% (PU; 37-87%), natomiast dla pacjentów z rakiem o niższym patologicznym zaawansowaniu odpowiednio 93% (PU; 86-97%) oraz 80% (PU; 63-91%).

Ryc. 17. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od grupy wiekowych



Ryc. 18. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od cechy pT



Tab. 15. Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia w całej grupie

Cecha	N	WR	95% PU	p
Wiek (lata)	160	1,78	1,24-2,55	0,002
BMI	159	0,83	0,18-3,7	0,80
Przedoperacyjne stężenie PSA (pPSA)	158	0,67	0,28-1,67	0,41
Wskaźnik Gleasona uzyskany drogą biopsji (bGleason)	149	1,94	0,72-5,2	0,19
Klinicznie oznaczona cecha T (cT)	160	1,07	0,48-2,4	0,86
Wskaźnik Gleasona oznaczony pooperacyjnie (pGleason)	155	1,64	0,82-3,3	0,16
Patologicznie oznaczona cecha T (pT)	156	1,97	1,10-3,5	0,02
Obecność komórek raka w marginesie wycięcia	156	1,45	0,45-4,69	0,54

W analizie wieloczynnikowej jedynym czynnikiem, który miał niezależny wpływ na przeżycie chorych analizowanej grupy był wiek chorego w chwili zabiegu wynoszący ≥ 70 lat ($p=0.002$)

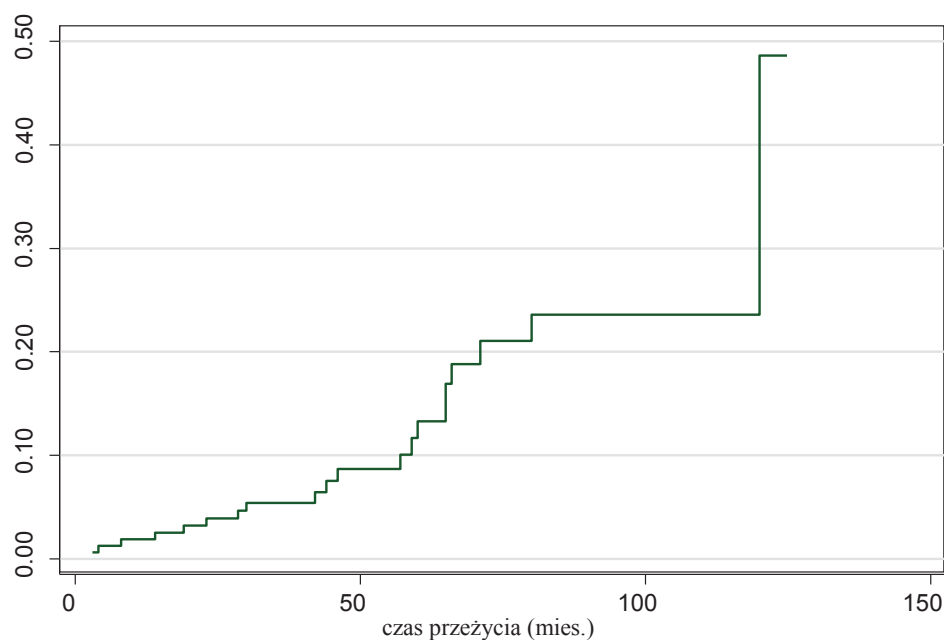
4.3. CZAS PRZEŻYCIA WOLNY OD NAWROTU MIEJSCOWEGO

W okresie obserwacji do nawrotu miejscowego doszło u 18 (11,25%) chorych z całej grupy, wznowy lokoregionalnej u 2 pacjentów (1,25%), a do przerzutów odległych – u 8 (5%). Najczęstszą lokalizacją przerzutów były kości (8 pacjentów) i węzły chłonne miedniczne (u 4 pacjentów).

W ciągu 5 lat do nawrotu miejscowego doszło u 13 (8,1%) chorych oraz u jednego do nawrotu lokoregionalnego (0,62%). Prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu miejscowego po 5- oraz 10-latach wynosiło odpowiednio 87% (95% PU; 79-92%) i 78% (95% PU; 67-86%). Krzywa ryzyka nawrotu nie osiągnęła plateau, co wskazuje na możliwość jego ujawnienia się po wielu latach od prostatektomii.

Z wyjątkiem jednego przypadku wznowę miejscową poprzedzało narastanie stężenia PSA. Był to chory z rakiem pT2 R0, z niskiej grupy rokowniczej, u którego nawrót miejscowy rozpoznano na podstawie TRUS i wyniku MRI miednicy przy ujemnej biopsji zespolenia. Stężenie PSA pooperacyjnie i w chwili nawrotu miejscowego wynosiło odpowiednio 0,053 ng/ml i 0,062 ng/ml. Chorego poddano ratunkowej radioterapii w dawce 77 Gy na obszar wznowy raka, margines wokół (70 Gy), oraz 66,5 Gy na łożę po gruczole krokowym i pęcherzykach nasiennych, podane w 35 frakcjach, uzyskując po 10 miesiącach od napromieniań nadir PSA wynoszący 0,002 ng/ml. Całkowita remisja kliniczna i biochemiczna utrzymywała się do czasu zakończenia obserwacji.

Ryc. 19. Skumulowane ryzyko nawrotu miejscowego w całej grupie



4.3.1. CZYNNIKI ROKOWNICZE DLA CZASU PRZEŻYCIA BEZ NAWROTU MIEJSCOWEGO

Analizie jedno-oraz wieloczynnikowej poddano te same czynniki rokownicze, które analizowano w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia.

Tab. 16. Analiza jednoczynnikowa wystąpienia nawrotu miejscowego

Cecha	n	WR	95% PU	p
Wiek (lata)	160	1,22	0,82-1,8	0,33
BMI	159	1,35	0,45-4,09	0,59
Przedoperacyjne stężenie PSA (pPSA)	158	1,88	0,99-2,79	<0,005
Wskaźnik Gleasona uzyskany drogą biopsji (bGleason)	149	1,3	0,80-3,16	0,08
Klinicznie oznaczona cecha T (cT)	160	1,18	0,59-2,39	0,63
Wskaźnik Gleasona oznaczony pooperacyjnie (pGleason)	155	1,48	0,78-2,8	0,226
Patologicznie oznaczona cecha T (pT)	156	1,5	0,77-2,9	0,23
Obecność komórek raka w marginesie wycięcia	156	0,98	0,32-3,01	0,973

Wykazano, że ryzyko nawrotu było wyższe w grupie chorych z przedoperacyjnym stężeniem PSA w zakresie >10-20 ng/ml w porównaniu z chorymi z początkowym stężeniem PSA wynoszącym ≤10 ng/ml. Zależności tej nie stwierdzono między chorymi z pozostałych

grup początkowego PSA. Stwierdzono ponadto statystycznie graniczny krótszy czas do nawrotu w grupie początkowego PSA >10-20 ng/ml w porównaniu do chorych z PSA ≤10 ng/ml ($p=0,0517$). Pozostałe analizowane parametry nie miały wpływu na ryzyko oraz czas wystąpienia nawrotu miejscowego.

4.4. CZAS PRZEŻYCIA ZWIĄZANY Z NOWOTWOREM

Wobec zgonu z powodu raka gruczołu krokowego jedynie 2 chorych analizowanej grupy odstąpiono w pracy od, pierwotnie planowanej, oceny czasu przeżycia związanego z nowotworem.

4.5. CZAS PRZEŻYCIA WOLNY OD NAWROTU BIOCHEMICZNEGO

Wznowę biochemiczną rozpoznano u 34 (24,8%) spośród 137 chorych (leczonych lub nie uzupełniająco), u których pooperacyjne stężenia PSA nie przekroczyło wartości 0,2 ng/ml (21,25% badanej grupy). W 33 (29,7%) przypadkach spośród 111, którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego, oraz w jednym spośród 26 poddanych leczeniu uzupełniającemu.

4.5.1. CZAS PRZEŻYCIA BEZ NAWROTU BIOCHEMICZNEGO W GRUPIE NIE LECZONEJ UZUPEŁNIAJĄCO (n=111)

Najniższe stężenie PSA (nadir) po zabiegu w tej grupie chorych wynosiło od 0,0 do 0,18 ng/ml (średnia 0,027, mediana 0,006 ng/ml).

Charakterystykę chorych z wznową biochemiczną ujęto w tab. 17. Średni wiek mężczyzn w chwili zabiegu, u których stwierdzono wznowę biochemiczną wynosił 64,5 lata, większość (51,51%) miała nadwagę. Średnie przedoperacyjne stężenie PSA w tej grupie wynosiło 10,081 ng/ml (zakres 1,6-30,58 ng/ml). U większości (65,62%) stwierdzono raka pT2c oraz wskaźnik pGleasona 2-6 (u 66,66%). Cechę R1 opisano w 3 (9,1%) przypadkach. Średni czas do wystąpienia wznowy biochemicznej wyniósł 27,9 miesięcy po operacji (zakres 4-69 mies.). W okresie obserwacji wznowa kliniczna wystąpiła u 10 (30,3%) mężczyzn z tej grupy, po średnim czasie od wznowy biochemicznej wynoszącym 26,7 miesięcy. Jediną lokalizacją nawrotu raka była wznowa miejscowa. Średnie stężenie PSA w momencie nawrotu klinicznego wynosiło 1,11 ng/ml (zakres 0,31-3,28, mediana 0,75 ng/ml).

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów z wznową biochemiczną poddanych jedynie radykalnej prostatektomii załonowej (n=33)

Cecha	Wszyscy pacjenci z wznową biochemiczną (n=33)	Pacjenci tylko z wznową biochemiczną poddani leczeniu (n=17)	Pacjenci tylko z wznową biochemiczną nie poddani leczeniu (n=6)	Pacjenci z wznową biochemiczną, u których wystąpiła wznowa kliniczna (n=10) (w tym 4 leczonych w chwili wznowy biochemicznej)
Wiek w chwili zabiegu (lata)				
Zakres	51-75	55-75	59-71	51-71
Średnia	64,5	64,7	63,7	62,6
Mediana	65	64	70	63
BMI (%)				
Niedowaga	-	-	-	-
Waga prawidłowa	8 (24,24)	6 (35,29)	1 (16,66)	1 (10)
Nadwaga	17 (51,51)	8 (47,05)	4 (66,66)	5 (50)
Otyłość I st.	4 (12,12)	2 (11,76)	-	2 (20)
Otyłość II st.	3 (9,09)	1 (5,88)	1 (16,66)	1 (10)
Otyłość III st.	1 (3,03)	-	-	1 (10)
PSA przed operacją (ng/ml)				
Zakres	1,6-30,58	1,6-23,12	5,1-30,58	6,04-19,3
Średnia	10,081	8,65	12,18	11,252
Mediana	8,24	8,24	9,755	10,705
Grupa ryzyka wg D'Amico (n=31)				
Niska	16 (51,61)	9 (56,25)	3 (60)	4 (40)
Umiarkowana	13 (41,93)	6 (37,5)	1 (20)	6 (60)
Wysoka	2 (6,45)	1 (6,25)	1 (20)	0

Tab. 17. cd. Charakterystyka pacjentów z wznową biochemiczną poddanych jedynie radykalnej prostatektomii załonowej (n=33)

Grupa rokownicza wg AJCC; 2010 (n=33)				
I	18 (54,54)	10 (58,82)	4 (66,66)	4 (40)
IIA	13 (39,39)	6 (35,29)	1 (16,66)	6 (60)
IIB	2 (6,06)	1 (5,88)	1 (16,66)	0
Pooperacyjny wynik histologiczny (n=32)				
Wskaźnik Gleasona(n=31)				
2-6	22 (66,66)	12 (70,58)	4 (66,66)	6 (60)
7	6 (18,18)	3 (17,64)	2 (33,33)	1 (10)
8-10	3 (9,09)	1 (5,88)	-	2 (20)
Zróżnicowanie G2	1 (3,03)	1 (5,88)	-	-
Brak nowotworu	1 (3,03)	-	-	1 (10)
Zaawansowanie patologiczne (pT) (n=32)				
pT2a-b	10 (31,25)	5 (29,41)	1 (16,66)	4 (40)
pT2c	21 (65,62)	11 (64,7)	5 (83,33)	5 (50)
pT3a	1 (3,12)	1 (5,88)	-	-
Stan marginesów (n=33)				
Dodatni	3 (9,09)	3 (17,64)	0	0
Ujemny	30 (90,9)	14 (82,35)	6 (100)	10 (100)
Czas do wznowy biochemicznej (mies.) (n=33)				
Zakres	4-69	4-69	12-59	7-54
Średnia	27,9	26,64	29,83	28,9
Mediana	26	26	27	28,5
Czas między wznową biochemiczną a kliniczną (mies.) (n=10)				
Zakres	3-80	-	-	3-80
Średnia	26,7	-	-	26,7
Mediana	26,5	-	-	26,5
Przeżycie całkowite (mies.)				
Zakres	32-130	32-105	40-128	63-130
Średnia	79,57	67,70	69,16	106,3
Mediana	80	76	59,5	115,5

Postępowanie diagnostyczne z powodu wznowy biochemicznej, poza badaniami obrazowymi, obejmowało biopsję miejsca zespolenia pęcherzowo-cewkowego igłą *tru-cut* pod kontrolą TRUS. Badanie to wykonano u 11 (33,33%) mężczyzn, u wszystkich uzyskując wynik negatywny w kierunku wykrycia nowotworu.

Leczenie hormonalne zastosowano u 11 (33,3%) pacjentów z wznową biochemiczną, w tym u 10 analog gonadoliberyny, u 1 w połączeniu z antyandrogenem. Ratunkowej teleterapii poddano 10 pacjentów. Z tej grupy u 4 radioterapię poprzedzono hormonoterapią analogiem gonadoliberyny. Obserwacji poddano 12 (36,36%) mężczyzn, spośród nich u 6 z izolowaną wznową biochemiczną nie podjęto w okresie obserwacji leczenia onkologicznego, natomiast u kolejnych 6 włączono leczenie w momencie wznowy klinicznej.

W grupie 33 chorych z wznową biochemiczną jedyną lokalizacją nawrotu raka stercza była, rozpoznana metodami obrazowymi, wznowa miejscowa, która dotyczyła 10 (33,33%) pacjentów. W okresie obserwacji u dwóch z tej grupy wykonano biopsję zespolenia pęcherzowo-cewkowego, w jednym przypadku uzyskując wynik pozytywny i stwierdzając raka gruczołu krokowego o wyższym stopniu złośliwości niż w materiale pooperacyjnym (wskaźnik Gleasona odpowiednio 4+3 i 3+3). Jednego (10%) chorego z kliniczną wznową miejscową poddano hormonoterapii analogiem gonadoliberyny, a pozostałych dziewięciu - miejscowej teleterapii. U dwóch z mężczyzn poddanych radioterapii zastosowano neoadjuwantową hormonoterapię analogiem gonadoliberyny. U kolejnych 3 chorych zastosowano całkowitą blokadę androgenową bezpośrednio po zakończeniu ratunkowej radioterapii lub, z powodu wzrostu stężenia PSA (u jednego), po pięciu latach od napromieniań. Jeden z pacjentów otrzymał radioterapię poprzedzoną podaniem przez 6 lat analogu gonadoliberyny. W okresie obserwacji w analizowanej grupie stwierdzono jeden, z przyczyny innej niż nowotwór, zgon.

Analizę jednoczynnikową wpływu poszczególnych badanych parametrów na ryzyko nawrotu biochemicznego ujęto w tab. 18.

Tab. 18. Analiza jednoczynnikowa ryzyka nawrotu biochemicznego (n=111)

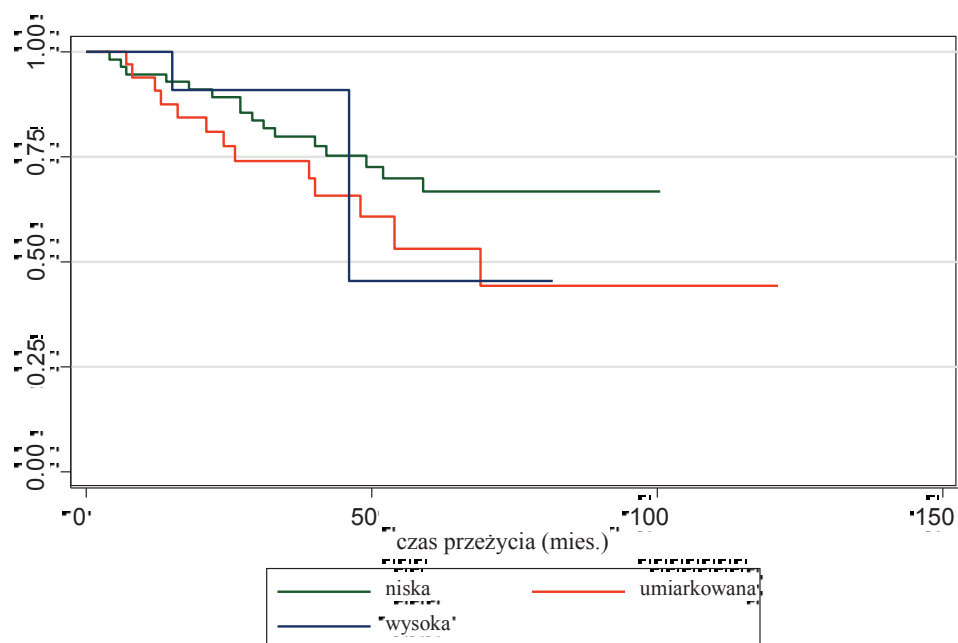
Czynnik rokowniczy	n	WR	95% PU	p
Wiek (lata)	111	1,11	0,82-1,5	0,475
BMI	111	1,08	0,99-1,18	0,08
Przedoperacyjne stężenie PSA (pPSA)	109	1,33	0,79-2,26	0,08
Wskaźnik Gleasona uzyskany drogą biopsji (bGleason)	101	1,49	0,56-3,92	0,415
Klinicznie oznaczona cecha T (cT)	106	2,69	1,33-5,4	0,006
Wskaźnik Gleasona oznaczony pooperacyjnie (pGleason)	106	1,18	0,67-2,07	0,547
Patologicznie oznaczona cecha T (pT)	105	2,5	1,17-5,3	0,018
Obecność komórek raka w marginesie wycięcia	110	0,75	0,22-2,47	0,632

Wykazano, że czynnikami mającymi wpływ na ryzyko nawrotu biochemicznego było wyższe zaawansowanie zarówno kliniczne jak i patologiczne raka. Nawrót biochemiczny stwierdzono odpowiednio u 21,7% i 43,5% chorych z rakiem cT1a-c i cT2a,b. Również czas przeżycia bez nawrotu biochemicznego był krótszy w grupie chorych z rakiem o zaawansowaniu cT2a,b. Podobnie, wyższe ryzyko nawrotu biochemicznego oraz krótszy czas przeżycia bez nawrotu biochemicznego odnotowano w grupie pT2c raka w porównaniu z chorymi z guzem o zaawansowaniu pT2a,b (odpowiednio $p=0,016$ i $p=0,0142$). Pozostałe analizowane czynniki nie miały wpływu zarówno na ryzyko wystąpienia jak i czas wystąpienia nawrotu biochemicznego.

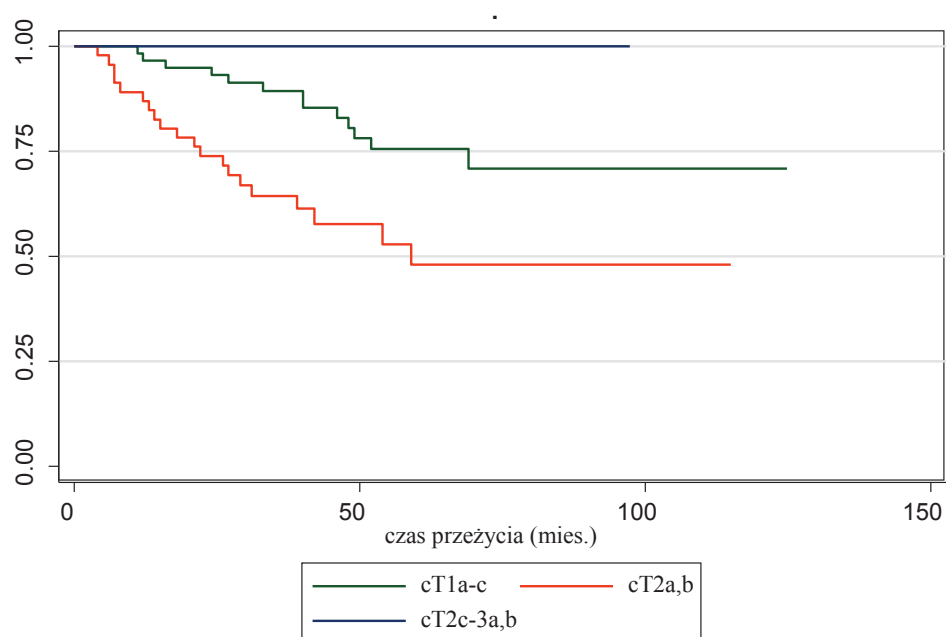
W analizie wieloczynnikowej wykazano trzy niezależne czynniki związane z krótszym czasem przeżycia wolnym od nawrotu biochemicznego. Były nimi wyższe zaawansowanie kliniczne ($p=0,002$) i patologiczne ($p=0,019$) raka (cT1a-c vs cT2a,b i pT2a,b vs pT2c), oraz wyższe BMI ($p=0,041$) (<30 vs ≥ 30).

Krzywe przeżycia bez nawrotu biochemicznego przedstawiono na ryc.20, 21 i 22.

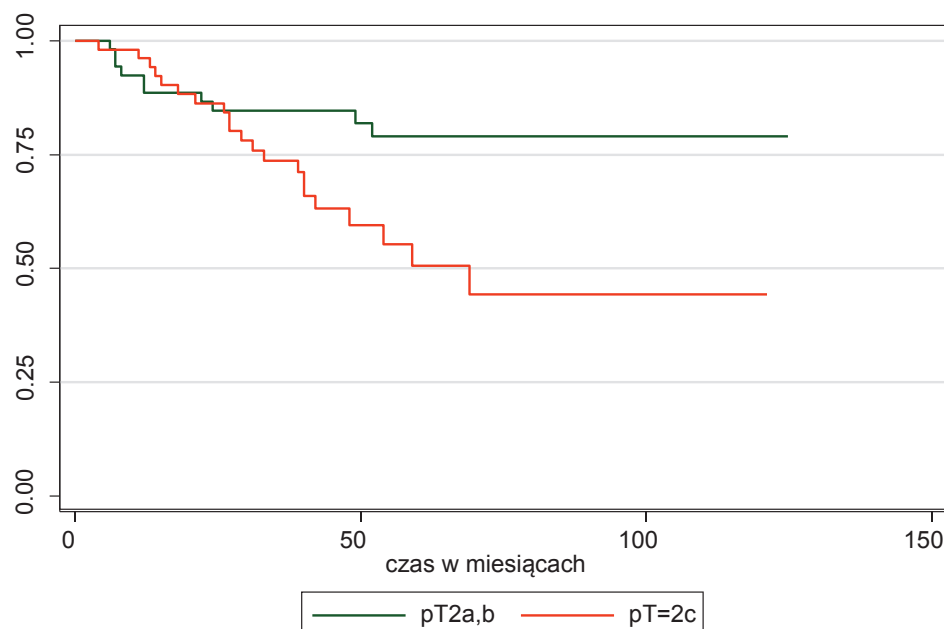
Ryc. 20. Krzywa przeżycia bez nawrotu biochemicznego w zależności od grupy ryzyka wg. D'Amico



Ryc. 21. Krzywa przeżycia bez nawrotu biochemicznego w zależności od zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego



Ryc. 22. Krzywa przeżycia bez nawrotu biochemicznego w zależności od patologicznego zaawansowania raka gruczołu krokowego



4.5.2. CZAS PRZEŻYCIA BEZ NAWROTU BIOCHEMICZNEGO W PODGRUPIE 26 CHORYCH PODDANYCH LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCEMU

26 (16,25% ogółu) chorych, u których w okresie pooperacyjnym stężenie PSA wynosiło poniżej 0,2 ng/ml poddano leczeniu uzupełniającemu. Czynnikiem kwalifikacji do uzupełniającego leczenia były znaczne zaawansowanie miejscowe raka (pT3a) u 2 (7,69%), dodatni margines chirurgiczny u 21 (80,76%), oraz bliski margines chirurgiczny u trzech (11,53%) chorych z nowotworem ograniczonym do narządu. Średnie przedoperacyjne stężenie PSA w tej grupie chorych wynosiło 9,38 ng/ml (zakres 2,7-22,0, mediana 7,82 ng/ml).

Uzupełniającą teleterapię zastosowano w tej grupie u 15 (57,69%) chorych, leczenie hormonalne u 5 (19,23%). Radioterapię w skojarzeniu z hormonoterapią u 6 (23,07%). U 18 (85,71%) z grupy chorych z cechą R1 zastosowano radioterapię (u części w skojarzeniu z hormonoterapią), natomiast u pozostałych 3 (14,28%) tej podgrupy tylko hormonoterapię. Dwóch (7,69%) mężczyzn z rakiem zaawansowanym miejscowo (pT3a) R0 poddano

teleterapii. Trzech (11,53%) z ujemnym marginesem chirurgicznym i z rakiem ograniczonym do narządu w tym dwóch z bliskim marginesem chirurgicznym - hormonoterapii.

W trakcie obserwacji u 1 (3,84%) chorego poddanego, z powodu obecności komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, uzupełniającej radioterapii i hormonoterapii po 2 latach od zabiegu doszło do nawrotu biochemicznego i uogólnienia się raka pod postacią przerzutów do układu kostnego, wątroby, płuc i węzłów chłonnych. W momencie rozsiewu stężenie PSA wynosiło 0,43 ng/ml. Do nawrotu klinicznego, przy niskim stężeniu PSA (wartości nieoznaczalnej i 0,03 ng/ml), doszło u kolejnych 2 (7,69%) chorych tej grupy poddanych uzupełniającej hormonoterapii. W jednym przypadku po upływie 3 miesięcy od prostatektomii wykryto przerzuty do układu kostnego, w drugim, rozpoznane metodami obrazowymi, przerzuty do węzłów chłonnych miednicy.

4.6. WYNIKI LECZENIA W PODGRUPIE CHORYCH Z PRZETRWAŁYM POOPERACYJNIE PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PSA

Podgrupa z nieprawidłowym, utrzymującym się po operacji stężeniem PSA dotyczyła 23 (14,37%) chorych analizowanych w pracy. Średnie przedoperacyjne stężenie PSA w tej grupie wynosiło 22,64 ng/ml (zakres 4,66-136,12, mediana 16,2 ng/ml). Większość (47,61%) należała do umiarkowanej grupy ryzyka nawrotu wg. klasyfikacji D'Amico oraz grupy rokowniczej IIa (39,13%) i IIb (34,78%) wg. AJCC z 2010 roku. U połowy (52,17%) stwierdzano raka miejscowo zaawansowanego, głównie pT3a (30,43%). U 12 (52,17%) pooperacyjny wskaźnik Gleasona wynosił 7, a utkanie raka w linii cięcia chirurgicznego stwierdzono u 12 (52,17%). Charakterystykę pacjentów tej podgrupy przedstawia tab. 19.

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z przetrwałym pooperacyjnie podwyższonym stężeniem PSA (n=23)

Cecha	Wszyscy pacjenci (n=23) (%)	Pacjenci leczeni, bez wznowy klinicznej (n=9) (%)	Pacjenci leczeni, z wznową kliniczną (n=12) (%)	Pacjenci nie leczeni, z wznową kliniczną (n=2) (%)
Wiek w chwili zabiegu (lata)				
Zakres	51-83	55-83	51-72	68-75
Średnia	66,08	68,44	63,41	71,5
Mediana	66,08	70	64	71,5
BMI				
Waga prawidłowa	8 (34,78)	3 (33,33)	4 (33,33)	1 (50)
Nadwaga	11 (47,82)	4 (44,44)	6 (50)	1 (50)
Otyłość I st.	4 (17,39)	2 (22,22)	2 (16,66)	0
PSA przed operacją (ng/ml)				
Zakres	4,66-136,12	7,51-33,7	4,66-136,12	12,8-18,9
Średnia	22,64	15,83	28,88	15,85
Mediana	16,2	16,2	17,46	15,85
Grupa ryzyka wg D'Amico (n=21)				
Niska	4 (19,04)	2 (22,22)	2 (20)	0
Umiarkowana	10 (47,61)	5 (55,55)	3 (30)	2 (100)
Wysoka	7 (33,33)	2 (22,22)	5 (50)	0
Grupa rokownicza (AJCC 2010) (n=23)				
I	4 (17,39)	2 (22,22)	2 (16,66)	0
IIA	9 (39,13)	5 (55,55)	3 (25)	1 (50)
IIB	8 (34,78)	2 (22,22)	5 (41,66)	1 (50)
III	2 (8,69)	0	2 (16,66)	0
Pooperacyjny wskaźnik Gleasona				
2-6	7 (30,43)	2 (22,22)	5 (41,66)	0
7	12 (52,17)	5 (55,55)	5 (41,44)	2 (100)
8-10	4 (17,39)	2 (22,22)	2 (16,6)	0

Tab. 19. cd. Charakterystyka pacjentów z przetrwałym pooperacyjnie podwyższonym stężeniem PSA

Zaawansowanie patologiczne (pT)				
pT2a-b	6 (26,08)	3 (33,33)	3 (25)	0
pT2c	5 (21,73)	1 (11,11)	2 (16,66)	2 (100)
pT3a	7 (30,43)	3 (33,33)	4 (33,33)	0
pT3b	4 (17,39)	2 (22,22)	2 (16,16)	0
pT4	1 (4,34)		1 (8,33)	
Stan marginesów chirurgicznych				
Dodatni	12 (52,17)	6 (66,66)	5 (41,66)	1 (50)
Ujemny	11 (47,82)	3 (33,33)	7 (58,33)	1 (50)
Czas między operacją a wznową kliniczną (miesiące)				
Zakres	2-84	0	2-84	24-66
Średnia	29,42	0	26,83	45
Mediana	17	0	9,5	45
Lokalizacja wznowy				
Miejscowa	7 (50)	0	6 (50)	1 (50)
Lokoregionalna	2 (14,28)	0	1 (8,33)	1 (50)
Przerzuty odległe	5 (35,71)	0	5 (41,66)	0
Leczenie uzupełniające (n=21)				
ADT	13 (61,90)	6 (66,66)	7 (58,33)	0
RT	1 (4,76)	1 (11,11)	0 (0)	0
ADT + RT	7 (33,33)	2 (22,22)	5 (41,66)	0
Brak	2 (9,52)	0	0	2 (100)

Badania diagnostyczne w okresie pooperacyjnym w tej podgrupie obejmowały badanie podmiotowe i przedmiotowe, diagnostykę obrazową i w jednym przypadku biopsję zespolenia. CT jamy brzusznej i miednicy wykonano u 10 (43,47%), MRI jamy brzusznej oraz miednicy u 4 (17,39%), scyntyografię kości u 14 (60,86%), a PET u 2 (8,69%) chorych, w tym u jednego diagnozowanego pierwotnie przy udziale tego badania. U większości wykonano TRUS.

W tej grupie 21 (91,30%) chorych poddano leczeniu uzupełniającemu: hormonoterapii 13 (61,90%), radioterapii 1 (4,76%), a 7 (33,33%) zarówno hormono- jak i radioterapii.

W trakcie obserwacji u 14 (60,86%) stwierdzono nawrót choroby. Wznowę miejscową w łożu po gruczole krokowym u 7 (53,84%), u 2 (15,38%) nawrotowi w miednicy towarzyszył rozsiew do kości, u 4 (30,76%) nawrót raka obejmował jedynie przerzuty do kości. Średni czas między zabiegiem a rozpoznaniem klinicznej wznowy wynosił 29,42 miesiące (zakres 2-84 mies., mediana 17 mies.). Trzech chorych w okresie obserwacji zmarło, w tym jeden z powodu raka gruczołu krokowego.

4.7. CHARAKTERYSTYKA CHORYCH BEZ LECZENIA UZUPEŁNIAJĄCEGO, BEZ WZNOWY BIOCHEMICZNEJ ANI NAWROTU KLINICZNEGO

U 77 (48,12%) jedynie operowanych nie obserwowano zarówno wznowy biochemicznej ani nawrotu klinicznego. Charakterystykę tej grupy ujęto w tab. 20.

Tab. 20. Charakterystyka grupy chorych nie leczonych uzupełniająco, u których nie stwierdzono wznowy biochemicznej ani nawrotu klinicznego (n=77)

Cecha	Liczba chorych (%)
Wiek w chwili zabiegu (lata)	
Zakres	51-79
Średnia	65,11
Mediana	65
BMI (n=77)	
Waga prawidłowa	25 (32,46)
Nadwaga	36 (46,75)
Otyłość I st.	16 (20,77)
PSA przed operacją (ng/ml) (n=75)	
Zakres	2,42-47,32
Średnia	10,13
Mediana	8,14
Grupa ryzyka wg D'Amico (n=69)	
Niska	40 (57,97)
Umiarkowana	20 (28,98)
Wysoka	9 (13,04)

Tab. 20. cd. Charakterystyka grupy chorych nie leczonych uzupełniająco, u których nie stwierdzono wznowy biochemicznej ani nawrotu klinicznego (n=77)

Grupa rokownicza (AJCC 2010) (n=77)	
I	47 (61,03)
IIA	21 (27,27)
IIB	8 (10,38)
III	1 (1,29)
Pooperacyjne zróżnicowanie histopatologiczne (Gleason) (n=74)	
2-6	61 (82,43)
7	12 (16,21)
8-10	1 (1,35)
Brak nowotworu	3 (4,05)
Zaawansowanie patologiczne (pT) (n=74)	
pT2a-b	42 (56,75)
pT2c	31 (41,89)
pT3a	0
pT3b	1 (1,35)
pT4	0
Stan marginesów chirurgicznych	
Dodatni	13 (16,88)
Ujemny	64 (83,11)
Zgon	
Z powodu raka stercza	0
Inna przyczyna	10 (100)

Chorzy ci byli w przedziale wiekowym 51-79 lat (średnia: 65,12, mediana: 65), należeli głównie do grupy niskiego ryzyka nawrotu. W materiale pooperacyjnym u większości wykryto raka wysoko zróżnicowanego i nowotwór ograniczony do narządu. Obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego dotyczyła 13 (16,88%).

4.8. CHARAKTERYSTYKA CHORYCH Z NAWROTEM KLINICZNYM CHOROBY

W analizowanym materiale nawrót kliniczny choroby stwierdzono u 28 (17,5%) operowanych.

Tab. 21. Charakterystyka chorych z nawrotem klinicznym choroby (n=28)

Cecha	Liczba chorych (%)
Wiek w chwili zabiegu (lata)	
Zakres	51-75
Średnia	64,42
Mediana	66,5
BMI	
Waga prawidłowa	6 (21,42)
Nadwaga	16 (57,14)
Otyłość I st.	4 (14,28)
Otyłość II st.	1 (3,57)
Otyłość II st.	1 (3,57)
PSA przed operacją (ng/ml)	
Zakres	4,66-136,12
Średnia	18,90
Mediana	11,92
Grupa ryzyka nawrotu wg D'Amico (n=25)	
Niska	7 (28)
Umiarkowana	13 (52)
Wysoka	5 (20)
Grupa rokownicza wg. AJCC, 2010	
I	8 (28,57)
IIA	12 (42,85)
IIB	6 (21,42)
III	2 (7,14)
Pooperacyjne zróżnicowanie histopatologiczne (Gleason) (n=28)	
2-6	13 (46,42)
7	9 (32,14)
8-10	5 (17,85)
Brak nowotworu	1 (3,57)

Tab. 21. cd. Charakterystyka chorych z nawrotem klinicznym choroby (n=28)

Zaawansowanie patologiczne (pT) (n=27)	
pT2a-b	9 (33,33)
pT2c	10 (37,03)
pT3a	4 (14,81)
pT3b	3 (11,11)
pT4	1 (3,7)
Stan marginesów chirurgicznych	
Dodatni	8 (28,57)
Ujemny	20 (71,42)
Leczenie uzupełniające, (n=15)	
ADT	9 (60)
RT	0
ADT+HT	6 (40)
Czas między operacją wznową kliniczną (mies.)	
Zakres	2-120
Średnia	37,64
Mediana	33
Lokalizacja wznowy	
Miejscowa	18 (64,28)
Lokoregionalna	2 (7,14)
Przerzuty odległe	8 (28,57)
Zgon	
Z powodu raka gruczołu krokowego	2 (100)
Inna przyczyna	0

4.9. POWIKŁANIA LECZENIA OPERACYJNEGO

4.9.1. POWIKŁANIA LECZENIA W BADANEJ GRUPIE, Z WYŁĄCZENIEM ZABURZEŃ EREKCJI ORAZ TRZYMANIA MOCZU

Rodzaj oraz częstość występowania poszczególnych powikłań po leczeniu operacyjnym z wyłączeniem zaburzeń erekcji oraz oddawania moczu ujęto w tab. 22.

Najczęstszym (u 93; 58,12% ogółu) powikłaniem śródoperacyjnym było, wymagające przetaczania masy erytrocytarnej, krwawienie ze splotu żylnego Santoriniego. Pacjenta, u którego doszło do uszkodzenia ściany odbytnicy z konsekwencją wytworzenia się przetoki pęcherzowo-odbytniczej, reoperowano w ósmej dobie celem wyłonienia kolostomii. Chorego poddano następnie w Oddziale Urologii oraz Chirurgii Ogólnej kilku nieskutecznym próbom usunięcia przetoki.

Najczęstsze wczesne powikłanie - nieszczelność zespolenia pęcherzowo-cewkowego wystąpiło u 6 (3,75%) chorych. Pięciu z nich leczono zachowawczo pozostawiając na dłuższy okres czasu dreny asekuracyjne oraz cewnik Foley'a. W jednym przypadku wykonano rewizję miejsca zespolenia. U trzech chorych obserwowano powstanie krwaków okolicy okołopęcherzowej, które ewakuowano poprzez wykonywaną w znieczuleniu ogólnym rewizję rany. U kolejnych nielicznych chorych stwierdzono krwiaka podskórnego oraz zakażenie rany, które leczono zachowawczo. Ponadto, rozejście się rany pooperacyjnej, wymagające reoperacji z założeniem szwów przeciw ewenteracyjnych. Zawał mięśnia sercowego, który wystąpił u chorego w drugiej dobie pooperacyjnej leczono w Oddziale Kardiologii.

Późne powikłanie pod postacią zwężenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego stwierdzono u 7 (4,37%), natomiast zwężenie cewki moczowej u 2 (1,25%) operowanych. Postępowaniem leczniczym w tych przypadkach była endoskopowa resekcja zwężenia zespolenia lub nacięcie zwężenia cewki moczowej (UIO; *urethrotomia interna optica*).

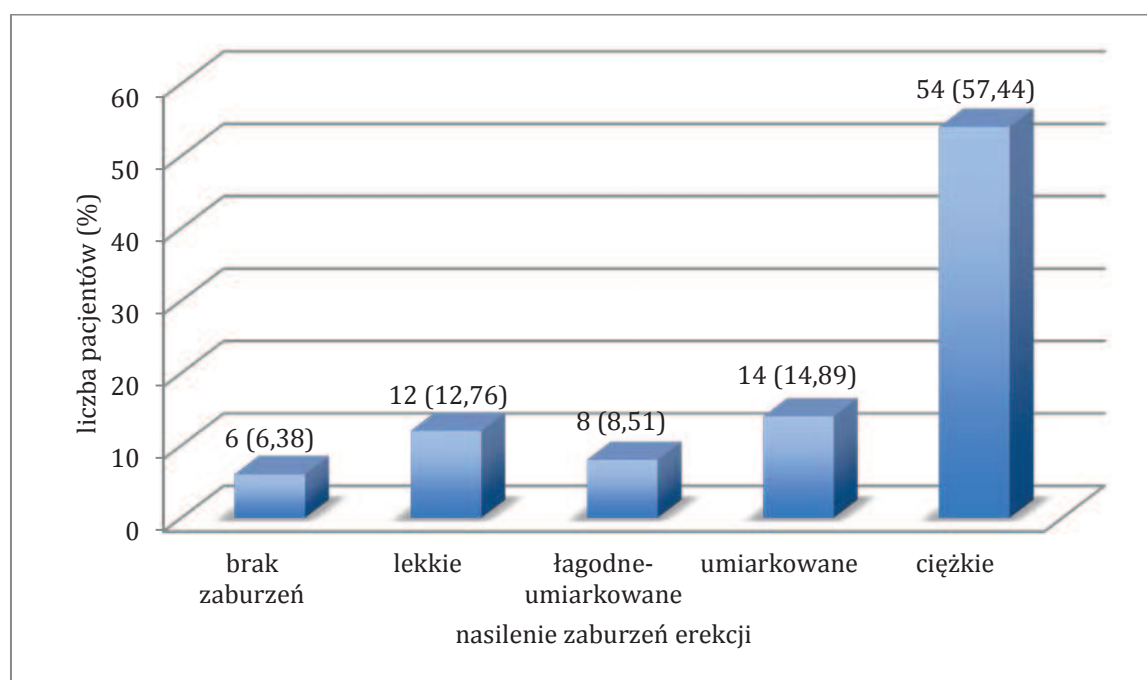
Tab. 22. Rodzaj oraz częstość występowania poszczególnych powikłań po leczeniu operacyjnym z wyłączeniem zaburzeń erekcji oraz oddawania moczu (n=160)

Typ powikłania	Rodzaj powikłania	n	%
Śródoperacyjne	krwawienie wymagające przetoczenia masy erytrocytarnej	93	58,12
	uszkodzenie odbytnicy	1	0,62
Wczesne	nieszczelność zespolenia pęcherzowo cewkowego	6	3,75
	krwiak okolicy okołopęcherzowej	3	1,87
	krwiak podskórny	3	1,87
	zakażenie rany	2	1,25
	rozejście rany	2	1,25
	zakrzepica żylna kończyn dolnych	2	1,25
	zawał mięśnia sercowego	1	0,62
Późne	zwężenie zespolenia pęcherzowo cewkowego	7	4,37
	zwężenie cewki moczowej	2	1,25
	przepuklina w bliźnie pooperacyjnej	1	0,62

4.9.2. ZABURZENIA EREKCJI

Na podstawie uzyskanych danych z wywiadu wykazano, że 40 (42,55%) analizowanych chorych po radykalnej prostatektomii uzyskuje wzwód umożliwiający aktywność seksualną, natomiast 54 (57,44%) nie jest w stanie prowadzić aktywnego życia seksualnego ze względu na brak lub niepełne erekcje. Spośród pierwszych 6 mężczyzn nie podawało pooperacyjnych zaburzeń erekcji. Informację dotyczącą funkcji płciowych uzyskano od chorych po okresie 3-11 lat od zabiegu. Nasilenie zaburzeń erekcji wg. klasyfikacji IIEF-5 przedstawia ryc. 23.

Ryc. 23. Nasilenie zaburzeń erekcji w analizowanej grupie wg. klasyfikacji IIEF-5 (n=94)

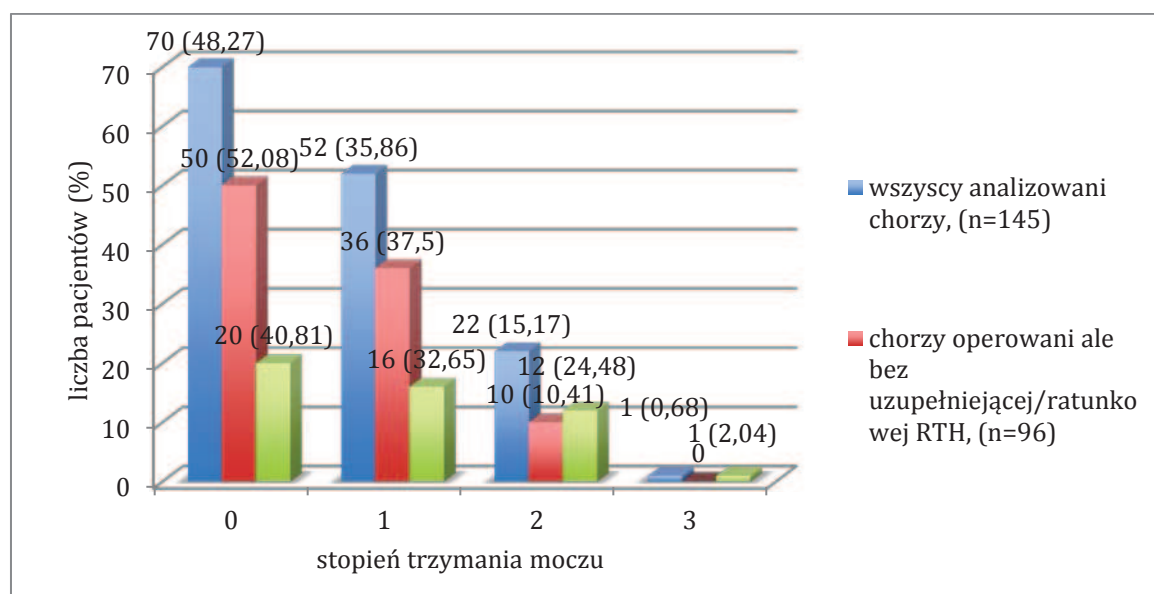


4.9.3. ZABURZENIA TRZYMANIA MOCZU

W całej grupie obejmującej także chorych poddanych leczeniu uzupełniającemu lub ratunkowemu, zdecydowana większość (122; 84,13%) mężczyzn wyrażała zadowolenie z trzymania moczu po leczeniu operacyjnym. Prawidłowe trzymanie moczu dotyczyło 70 (48,27%) pacjentów, natomiast łagodne nietrzymanie moczu (stopień 1), występujące sporadycznie podczas wysiłku, kaszlu, śmiechu ale nie wymagające korzystania z wkładek higienicznych 52 (35,86%) operowanych. Umiarkowaną inkontynencję (stopień 2) występującą głównie podczas wysiłku ale wymagającą użycia wkładek higienicznych obserwowano u 22 (15,17%) chorych. Zupełne nietrzymanie moczu po zabiegu objawiające się brakiem kontroli nad mikcją podawał jeden chory (0,68%).

U chorych poddanych radioterapii uzupełniającej lub ratunkowej zaburzenia trzymania moczu były bardziej nasilone niż w grupie u której tego leczenia nie stosowano (ryc. 24.) Zaburzenie trzymania moczu 2. stopnia dotyczyło 24,48% pacjentów poddanych uzupełniającej lub ratunkowej teleterapii w porównaniu do 10,41% leczonych jedynie chirurgicznie, natomiast zaburzenie trzymania moczu 3. stopnia odpowiednio 2,04% oraz 0,68%. Chorzy napromieniani uzupełniająco lub ratunkowo zgłaszali głównie naglące parcia, częstomocz i objawy dyzuryczne, oraz nasilenie nietrzymania moczu większe w stosunku do okresu sprzed leczenia.

Ryc.24. Ocena trzymania moczu po radykalnej prostatektomii z/bez uzupełniającej /ratunkowej radioterapii wg. zmodyfikowanej klasyfikacji CTCAE w. 4,03



V. DYSKUSJA

5.1. WYNIKI LECZENIA

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn, jest guzem o ogólnie dobrym rokowaniu, i coraz częściej rozpoznawanym drogą *skryningu* z udziałem PSA.

Według danych pochodzących z referencyjnych ośrodków amerykańskich oraz europejskich umieralność z powodu tego nowotworu zawiera się od 7% do 20% w okresie 15-letniej obserwacji, a bez nawrotu biochemicznego ten okres przeżywa 75% operowanych [27,309].

Celem leczenia chorych na raka gruczołu krokowego jest uzyskanie jak najlepszych wyników onkologicznych przy zachowaniu zadowalającej jakości życia operowanych. Radykalna prostatektomia pozostaje standardem leczenia raka gruczołu krokowego klinicznie ograniczonego do narządu, i jest zalecana u pacjentów z przewidywanym co najmniej 10-letnim naturalnym przeżyciem.

Przedstawiona w pracy analiza obejmowała 160 chorych na raka gruczołu krokowego, u których w latach 2002-2010 w Szpitalu Miejskim w Gdyni przeprowadzono radykalną załonową prostatektomię.

W analizowanym materiale chorych, w okresie obserwacji, 2 chorych zmarło z powodu raka gruczołu krokowego, u 20 (12,5%) doszło do nawrotu miejscowego, w tym u 2 (1,25%) wznowy lokoregionalnej, u 33 (29,7%) do wznowy biochemicznej, a u 8 (5%) do rozsiewu raka. U 6 (3,75%) wykryto inny nowotwór. W populacyjnej pracy obejmującej 16595 kanadyjczyków leczonych operacyjnie w latach 2002-2009 ryzyko wtórnego nowotworu w okresie 5-9 lat od prostatektomii wynosiło 1,8% i było wyższe niż w porównywalnej populacji ogólnej [195]. Najczęstszą lokalizacją wtórnego guza złośliwego był przewód pokarmowy.

Uzyskane w niniejszej rozprawie 5-letnie oraz 10-letnie aktualizowane przeżycie całkowite w odniesieniu do całej grupy chorych jak i w poszczególnych stopniach zaawansowania patologicznego, mieszczą się w granicach uzyskiwanych przez innych autorów [6,54,112,170,236,240,260,286,317], które w poszczególnych doniesieniach nieco różnią się. Jest to wynikiem szeregu czynników obejmujących: ocenę różnych kategorii chorych, w tym wcześniej rozpoznawanych na podstawie *skryningu* PSA (podaje się, że tzw. *lead-time* dla PSA wynosi 6 lat), przyjęciem nieco odmiennych wskazań do biopsji stercza

(przy różnym stężeniu PSA, na podstawie tylko DRE), pobieraniem różnej ilości rdzeni tkankowych, przyjęciem nieco odmiennych wskazań do radykalnej prostatektomii, względnie krótkim w wielu pracach okresie obserwacji po leczeniu, heterogenności klinicznej badanych grup chorych związanej z leczeniem na przestrzeni wielu lat (tzw. *over time*), różną umiejętnością i doświadczeniem operatora z czym wiązana jest częstość cechy R1, a także ograniczeniami oceny histologicznej preparatu [298].

5.1.1. WZNOWA MIEJSCOWA, PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W analizowanym materiale do wznowy miejscowej doszło u 12,5% (20 chorych), w tym u dwóch (1,25%) stwierdzono wznowę lokoregionalną. W 5-letnim okresie obserwacji wznowę miejscową odnotowano u 14 chorych (8,75%). Uzyskane wyniki są porównywalne z pracami innych autorów. W pracy Anscher i wsp. częstość wznowy miejscowej u chorych po radykalnej prostatektomii w okresie 5- oraz 10-letnim wynosiła odpowiednio 12% i 32% [8]. Zinke i wsp. na podstawie analizy 3170 chorych na ograniczonego do narządu raka gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii podają 10- i 15-letnie przeżycie bez nawrotu miejscowego wynoszące odpowiednio 83% i 75% [317]. W innym badaniu obejmującym 2404 pacjentów o średnim okresie obserwacji 6,3 lat, spośród których u 5,8% odnotowano przerzuty odległe, wznowę miejscową po zabiegu prostatektomii stwierdzono u 1,7%. [112]. Kupelian i wsp. w 5-letniej obserwacji chorych w klinicznym stopniu zaawansowania T1-T2 poddanych radykalnej prostatektomii wykazał brak miejscowego wyleczenia u 8% [160].

W analizowanej grupie chorych jednym z czynników determinujących częstość nawrotów miejscowych było przedoperacyjne stężenie PSA. Wznowę miejscową stwierdzono u 8,16% pacjentów z wyjściowym PSA ≤ 10 ng/ml oraz u 20,45% i 18,75% odpowiednio w grupie chorych z stężeniem markera >10 -20 ng/ml i >20 ng/ml. Różnica częstości nawrotów pomiędzy grupą z przedoperacyjnym PSA ≤ 10 ng/ml i >10 -20 ng/ml była znamienna w analizie jednoczynnikowej ($p=0,037$).

Oдноśnie czasu do nawrotu miejscowego wykazano graniczną zależność dla wszystkich trzech grup stężeń PSA ($p=0,051$), oraz znamienne krótszy czas do nawrotu w grupie z stężeniem markera wynoszącym >10 -20 ng/ml w porównaniu do uzyskanego w grupie z wyjściowym PSA ≤ 10 ng/ml ($p=0,017$).

W niniejszym materiale, w przeciwieństwie do wielu innych prac, nie wykazano istotnej zależności pomiędzy obecnością dodatniego marginesu chirurgicznego a częstością wznowy miejscowej ($p=0,262$) oraz czasem do wystąpienia miejscowego nawrotu ($p=0,972$).

Stwierdzenie komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego jest często opisywanym czynnikiem związanym z ryzykiem wznowy miejscowej. W jednej z prac dodatni margines chirurgiczny stanowił jedyny niezależny czynnik predykcyjny miejscowego nawrotu raka ($p=0,019$) [160]. Pięcioletni czas wolny od wznowy miejscowej w przypadkach z cechą R1 i bez obecności komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego wynosił odpowiednio 87% i 96% ($p=0,019$). W innej pracy, w okresie mediany obserwacji wynoszącej 5,2 lat, dodatni margines chirurgiczny wiązał się z wznową miejscową u 18,6% operowanych w porównaniu do jedynie u 2,7% z cechą R0 [214].

W analizowanej grupie chorych obecność komórek raka w linii cięcia chirurgicznego stwierdzono u 49 (31,41%) operowanych, większość (65,3%) z nich była leczona uzupełniająco. W grupie tej w okresie obserwacji wznowę kliniczną stwierdzono u 8, w tym u 4 przerzuty do narządów odległych oraz u jednego wznowę lokoregionalną. Podawana w literaturze częstość cechy R1 w badanych grupach waha się w przedziale od 11% do 38%; w przypadkach raka ograniczonego do narządu u 13-18% operowanych i u 17-53% z rakiem miejscowo zaawansowanym [314]. Występowanie dodatnich marginesów chirurgicznych związane jest z wieloma czynnikami, w tym z przedoperacyjnym stężeniem PSA, stopniem złośliwości nowotworu według Gleasona, stopniem patologicznego zaawansowania raka, jak również doświadczeniem operatora oraz zastosowaną techniką operacyjną [72,132].

W niniejszej pracy nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między częstością wznowy oraz czasem do nawrotu miejscowego w odniesieniu do innych ocenianych parametrów: wieku w chwili operacji, BMI, wskaźnika Gleasona oznaczonego zarówno z biopsji jak i pooperacyjnie oraz zaawansowania klinicznego i patologicznego T. W pracy Anscher i wsp. analizie wpływu na ryzyko wznowy miejscowej po radykalnej prostatektomii poddano m.in. wiek w chwili operacji, zastosowanie uzupełniającej hormonoterapii, stopień zróżnicowania histologicznego raka, naciekanie pęcherzyków nasiennych, stan marginesu chirurgicznego, stopień zaawansowania klinicznego oraz stężenie kwaśnej fosfatazy w surowicy krwi [8]. W analizie jednoczynnikowej parametrami istotnymi statystycznie okazały się niski stopień zróżnicowania histologicznego ($p=0,0001$), naciekanie pęcherzyków nasiennych ($p=0,0009$) oraz dodatni margines chirurgiczny ($p=0,0001$). Niskie zróżnicowanie histologiczne ($p=0,0007$), dodatni margines chirurgiczny ($p=0,0015$) oraz podwyższone stężenie kwaśnej fosfatazy ($p=0,0273$) stanowiły niezależne czynniki ryzyka wznowy miejscowej.

W niniejszym materiale nie osiągnięto mediany czasu przeżycia dla całej grupy chorych. Udział aktualizowanych przeżyć 5-letnich wynosił 91% (95% PU; 84-95 %), a 10-

letnich 79% (95% PU; 63-89%). Uzyskane wyniki mieszczą się w granicach podawanych przez innych. Po radykalnej prostatektomii 10-letnie przeżycie całkowite dotyczy 75-83% chorych [170,240,317]. W przypadkach z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (pGleason 8-10) 5- oraz 10-letnie przeżycie całkowite podaje się odpowiednio 87,4% oraz 65,6% [215].

W badanej grupie, podobnie do danych z piśmiennictwa, starszy wiek w chwili operacji stanowił niekorzystny czynnik rokowniczy odnośnie przeżycia. Pacjenci operowani w wieku ≤ 69 lat żyli znacząco dłużej od starszych ($p=0,0004$). Starszy wiek w chwili operacji okazał się jedynym niezależnym czynnikiem związanym z krótszym przeżyciem całkowitym (HR=1,78; 95% CI 1,24). Według danych literaturowych 10-letnie przeżycie całkowite u mężczyzn poddanych radykalnej prostatektomii w wieku >70 roku życia zawiera się w granicach od 59% do 82% [133,216]. Niekorzystne rokownicze znaczenie starszego wieku w chwili prostatektomii dla przeżyć całkowitych opisuje Siddiqui i wsp. w grupie 5509 pacjentów [246], także inni autorzy [240,313].

W niniejszym materiale potwierdzono opisywane w literaturze niekorzystne rokownicze znaczenie wyższego stopnia patologicznego zaawansowania raka. Wykazano, że pacjenci, u których rozpoznano raka w stopniu zaawansowania pT3a,b,4 żyją krócej w porównaniu do chorych z rakiem pT2a,b ($p=0,0279$). W analizie Roehl i wsp. obejmującej 3478 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii spośród szeregu czynników przedoperacyjnych oraz pooperacyjnych negatywny wpływ na przeżycie całkowite miał wyższy stopień patologicznego zaawansowania (HR 1,3, $p=0,004$), wyższy pooperacyjny wskaźnik Gleasona (HR 1,22, $p=0,001$) oraz starszy wiek w chwili operacji (HR 1,8, $p<0,001$) [240]. W trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 65 miesięcy w analizowanej przez tych badaczy grupie chorych stwierdzono 297 (9%) zgonów z wszelkich przyczyn, a 10-letnie przeżycie całkowite wyniosło 83%.

W pracy nie wykryto rokowniczego znaczenia dla całkowitego przeżycia innych ocenionych parametrów takich jak przedoperacyjne stężenie PSA ($p=0,461$), wartość BMI ($p=0,804$), wskaźnik Gleasona uzyskany w materiale z biopsji ($p=0,179$) i preparacie pooperacyjnym ($p=0,105$), stopień klinicznego zaawansowania ($p=0,479$) oraz obecność komórek raka w linii cięcia chirurgicznego ($p=0,535$). W pracy Ying Zhang M.S. i wsp. wykazano, że niższy stopień zróżnicowania patologicznego w skali Gleasona, oraz wyższe zaawansowanie patologiczne (pT) i starszy wiek w chwili operacji, stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy dla przeżycia całkowitego [313]. Zależności takiej nie wykazano dla przedoperacyjnego stężenia PSA. Według innych niekorzystnym czynnikiem rokowniczym

dla przeżycia całkowitego jest również niski stopień zróżnicowania raka określony na podstawie biopsji stercza [20]. Wpływ BMI na przeżycie całkowite oceniono w badaniu obejmującym 5313 chorych poddanych radykalnej prostatektomii [255]. W okresie mediany obserwacji wynoszącej 10,1 lat, w analizowanej grupie chorych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu wysokich wartości BMI na przeżycie całkowite. Stephen A. i wsp. poddali analizie 11729 pacjentów operowanych z powodu raka gruczołu krokowego, spośród których u 3651 (31,1%) stwierdzono dodatni margines chirurgiczny [273]. W analizie wieloczynnikowej autorzy ci nie wykazali statystycznie znamiennej niekorzystnej zależności między obecnością cechy R1 a całkowitym przeżyciem ($p=0,16$).

5.1.2. WZNOWA BIOCHEMICZNA

Biochemicznym odzwierciedleniem doszczętności onkologicznej radykalnej prostatektomii jest niewykrywalne pooperacyjnie stężenie PSA w surowicy krwi. Podwyższone stężenie PSA w okresie pooperacyjnym może świadczyć zarówno o pozostawieniu w polu operacyjnym fragmentu raka gruczołu krokowego lub łagodnej tkanki stercza jak i istnieniu nie stwierdzonych przed leczeniem operacyjnym przerzutów do narządów odległych.

W analizowanym materiale, w grupie 137 chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA $<0,2$ ng/ml spośród których 26 otrzymało leczenie uzupełniające wznowę biochemiczną stwierdzono u 34 (24,8%), a średni czas do wznowy biochemicznej wyniósł 27,9 miesiąca (zakres; 4-69 mies., mediana; 26 miesięcy). W podgrupie 111 chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA $<0,2$ ng/ml wznowę biochemiczną stwierdzono u 33 (29,7%) operowanych. Żaden chory z tej grupy ($n=111$) nie otrzymywał leczenia uzupełniającego po prostatektomii. Uzyskane wyniki mieszczą się w granicach podawanych w literaturze. Wznowę biochemiczną po radykalnej prostatektomii rozpoznaje się u 16-53% operowanych, u 16-31% i 26-53% odpowiednio w okresie 5- oraz 10-letniej obserwacji [6,54,112,236,260,286]. Należy podkreślić, że powyższe dane odnoszą się do różnie przyjętych stężeń odcięcia PSA w definicji tej medycznej sytuacji. W pracy Amling i wsp. wznowa biochemiczna dotyczyła 38% chorych przy przyjęciu granicy stężenia PSA $\geq 0,2$ ng/ml, natomiast przy założeniu wznowy biochemicznej przy stężeniu PSA $\geq 0,4$ ng/ml odsetek ten wynosił 24% [5]. W niniejszej pracy, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, za wznowę biochemiczną przyjęto stężenie PSA wynoszące co najmniej 0,2 ng/ml potwierdzone

w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w okresie co najmniej 6 tygodni od radykalnej prostatektomii.

Istnieje szereg czynników związanych z guzem, chorym oraz podjętym leczeniem, które wywierają istotny wpływ na odległe wyniki leczenia raka gruczołu krokowego, w tym ryzyko wznowy biochemicznej i nawrotu klinicznego choroby. Według danych literaturowych najistotniejszymi czynnikami ryzyka wznowy biochemicznej po prostatektomii są: wyższe przedoperacyjne stężenie PSA, niskie zróżnicowanie histopatologiczne guza oceniane wskaźnikiem Gleasona, wyższe zaawansowanie kliniczne i patologiczne, obecność komórek raka w linii marginesów chirurgicznych, starszy wiek chorych w chwili operacji oraz wyższe BMI [93,260,261,281]. Dotyczy to również chorych nie leczonych po prostatektomii hormonalnie [236].

W badaniu Stamey i wsp. obejmującym chorych poddanych radykalnej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego zlokalizowanego w strefie obwodowej narządu, odsetek chorych bez wznowy biochemicznej (przyjęto stężenie odcięcia PSA 0,07 ng/ml) wynosił 33% w grupie z początkowym stężeniem PSA >10 ng/ml, natomiast zaledwie 16% oraz 7% gdy to stężenie markera wynosiło odpowiednio >15 ng/ml oraz > 20 ng/ml [268]. Istotną zależność przedoperacyjnego stężenia PSA na ryzyko wznowy biochemicznej potwierdza praca Kupelian i wsp. [159]. Autorzy podają 5-letni czas przeżycia wolnego od nawrotu biochemicznego dotyczący 89% chorych z przedoperacyjnym stężeniem PSA ≤4,0 ng/ml, oraz 62%, 56% i 26% odpowiednio gdy stężenie to wynosiło 4-10 ng/ml, 10-20 ng/ml oraz >20 ng/ml. W analizie Simsir i wsp. wznowę biochemiczną obserwowano u 14,9% operowanych przy stężeniu PSA ≤11,1 ng/ml oraz u 36% gdy PSA wynosiło >11,1 ng/ml [260]. W pracy D'Amico i wsp., w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania oraz zróżnicowania histopatologicznego raka ocenianego wskaźnikiem Gleasona, w okresie obserwacji wynoszącym dwa lata wznowę biochemiczną rozpoznano u 4-31% operowanych z stężeniem PSA ≤4 ng/ml, oraz u 5-58%, 7-72% i 18-96% z przedoperacyjnym stężeniem PSA wynoszącym odpowiednio 4,1-10 ng/ml, 10,1-20 ng/ml i 20,1-50 ng/ml [61]. W jednej z prac nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem PSA a ryzykiem wznowy biochemicznej u chorych operowanych z powodu raka w gruczole krokowym o objętości powyżej 6 cm³ [200].

W materiale własnym nie wykazano istotnej statystycznie zależności między przedoperacyjnym stężeniem PSA a częstością wznowy biochemicznej (p=0,483). W badanej grupie średnie przedoperacyjne stężenie PSA u chorych z wznową biochemiczną wyniosło 10,081 ng/ml (zakres: 1,6-30,58, mediana: 8,24 ng/ml). Analizując chorych w

poszczególnych przedziałach przedoperacyjnych stężeń PSA stwierdzono, że przy stężeniu markera <10 ng/ml do wznowy biochemicznej doszło u 27,03% operowanych, natomiast przy PSA w zakresie 10-20 ng/ml oraz >20 ng/ml wznowę biochemiczną w okresie obserwacji odnotowano odpowiednio u 39,29% oraz 28,57% chorych.

W analizowanym materiale nie wykazano znamiennej statystycznie zależności między występowaniem wznowy biochemicznej a przedoperacyjnym ($p=0,883$) oraz pooperacyjnym ($p=0,174$) stopniem zróżnicowania raka w skali Gleasona. Także zależności tych czynników i czasu przeżycia do wznowy biochemicznej (odpowiednio $p=0,4108$ i $p=0,0730$).

W analizie z udziałem 2091 operowanych z powodu raka gruczołu krokowego, u których w okresie mediany obserwacji wynoszącej 5,9 lat wznowę biochemiczną stwierdzono u 17%, 5-, 10- oraz 15-letnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wyniosło odpowiednio 84%, 72% oraz 61% [113]. Wznowę biochemiczną w okresie 10 lat obserwowano odpowiednio u 85%, 89% oraz 93% spośród chorych z sumą bGleasona 8-10 i przedoperacyjnym PSA w zakresie 4,1-10 ng/ml, 10,1-20 ng/ml oraz >20 ng/ml, natomiast to niepowodzenie leczenia dotyczyło odpowiednio 58%, 69% oraz 80% chorych gdy suma Gleasona wynosiła 7 (4+3). W badaniu tym wysoki stopień zróżnicowania histopatologicznego w skali Gleasona stanowił istotny czynnik ryzyka wznowy biochemicznej. W pracy D'Amico i wsp. poddano analizie 892 mężczyzn operowanych z powodu raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu [61]. W okresie dwóch lat obserwacji wznowę biochemiczną u mężczyzn z biopsyjnym wskaźnikiem Gleasona wynoszącym 8-10, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka, ujawniono w 29-58%, 39-72% oraz 72-96% przypadkach odpowiednio z stężeniem PSA w zakresie 4,1-10 ng/ml, 10,1-20 ng/ml oraz >20 ng/ml. W przypadkach z ustalonym drogą biopsji gruczołu wskaźnikiem Gleasona 7 odsetki te wynosiły odpowiednio 17-37%, 24-49% oraz 50-82%.

Analiza materiału obejmująca leczonych operacyjnie chorych z niskim pGleason dotyczyła 83 pacjentów ($n=111$). Jest to grupa chorych, która wg zaleceń ekspertów mogłaby być poddana jedynie obserwacji. Z tej grupy (pGleason ≤ 6) aż u 26,5% doszło do wznowy biochemicznej. Wznowę biochemiczną odnotowano odpowiednio u 26,50%, 33,33% oraz 75% w grupach z pooperacyjnym wskaźnikiem Gleasona wynoszącym ≤ 6 , 7 oraz ≥ 8 . Do wznowy biochemicznej doszło u 3 spośród 4 chorych z pooperacyjnym wskaźnikiem Gleasona ≥ 8 . W grupie chorych z wznową biochemiczną częściej w materiale pooperacyjnym stwierdzany był niski stopień zróżnicowania histologicznego (Gleason ≥ 8). Znacznie wyższe ryzyko wznowy biochemicznej zarówno w grupie chorych z przedoperacyjnym [236] oraz pooperacyjnym wskaźnikiem Gleasona wynoszącym ≥ 8 obserwowano w innych pracach [239,296].

Niniejsza analiza potwierdziła dane literaturowe odnośnie wpływu wyższych stopni zaawansowania klinicznego (cT) oraz patologicznego (pT) na ryzyko wznowy biochemicznej oraz czas do jej wystąpienia. Wznowę biochemiczną obserwowano u 21,7% w grupie z rakiem cT1a-c w porównaniu do 43,5% w grupie chorych z guzem o zaawansowaniu cT2a-b ($p=0,016$). Wykazano również znamienne krótszy czas do wznowy biochemicznej w grupie cT2a-b ($p=0,0065$). Znamienne wyższą częstość wznowy biochemicznej stwierdzono także w stadium pT2c raka w porównaniu do pT2a-b (odpowiednio 40,38% i 18,87%, $p=0,016$). Analogicznie do stopnia zaawansowania klinicznego, odnotowano znamienne krótszy czas do wystąpienia wznowy biochemicznej dla wyższego pT ($p=0,0142$). Zbyt mała liczba chorych z zaawansowaniem cT2c-3a-b oraz pT3a,b,4 nie pozwoliła na ocenę zależności w tych stopniach.

W analizie wieloczynnikowej, wyższy stopień zaawansowania klinicznego oraz patologicznego okazały się niezależnymi czynnikami związanymi z wyższym ryzykiem wystąpienia oraz krótszym czasem przeżycia bez wznowy biochemicznej w analizowanych grupach. Uzyskane dane są zgodne z literaturowymi [61,74,112,236]. W badaniu Simsir i wsp. częstość wznowy biochemicznej dotyczyła 23,5% ogółu chorych, w stopniu zaawansowaniu pT2 oraz pT3 do wznowy biochemicznej doszło odpowiednio u 21,6 i 82,1% [260]. Według innych autorów w grupie chorych z przedoperacyjnym stężeniem PSA w zakresie 4,1-10 ng/ml, częstość wznowy biochemicznej w stopniu klinicznego zaawansowania cT1c, cT2a, cT2b oraz cT2c w zależności od biopsyjnego wskaźnika Gleasona wynosi odpowiednio 5-29%, 6-32%, 10-50% oraz 13-58% [61].

Otyłość jest jednym z czynników o potencjalnym wpływie na ryzyko wznowy biochemicznej po radykalnym leczeniu operacyjnym chorych na raka gruczołu krokowego. Według niektórych autorów ten parametr jest niezależnym czynnikiem [94,12], podczas gdy inni przedstawiają odmienne wyniki [153,213,293]. W materiale własnym w analizie wieloczynnikowej wykazano, że wyższe BMI (>30) jest niezależnym czynnikiem związanym z krótszym czasem do nawrotu biochemicznego (HR=1,08; 95% CI 1,00-1,18, $p=0,041$), natomiast nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia wznowy biochemicznej.

Freedland i wsp. w grupie 1106 pacjentów z medianą obserwacji wynoszącą 33 miesiące wykazał, że BMI ≥ 35 stanowi istotny czynnik predykcyjny wznowy biochemicznej ($p=0,02$) [94]. Podobne obserwacje podają autorzy innych prac [53]. W badaniu Asmar i wsp. odsetek chorych z wznową biochemiczną wyniósł 39,3% spośród tych z BMI >30 [12]. Otyłość stwierdzano u 32,2% spośród grupy bez wznowy biochemicznej. Istotnie wyższą częstość wznowy biochemicznej ($p=0,027$) u chorych z BMI ≥ 30 w porównaniu z niższą masą ciała

wykazał Amling i wsp. w retrospektywnej, wieloośrodkowej analizie 3162 pacjentów leczonych radykalną prostatektomią [7]. W badaniu tym wykazano również, że u mężczyzn otyłych częściej występuje nowotwór o wyższej złośliwości, w wyższym stopniu zaawansowania patologicznego, wyższe jest przedoperacyjne stężenie PSA oraz częściej stwierdza się dodatnie marginesy chirurgiczne. Według tych autorów wysoki BMI nie ma bezpośredniego wpływu na ryzyko nawrotu ale istnieje wzajemny związek pomiędzy powyższymi czynnikami rokowniczymi. Wyższe prawdopodobieństwo wykrycia raka gruczołu krokowego o wyższej złośliwości u mężczyzn z wyższym BMI podają także inni [241]. Natomiast, Kok i wsp. podaje podobne, wynoszące odpowiednio 30%, 32% oraz 25% 5-letnie ryzyko wznowy biochemicznej w grupie chorych z prawidłową wagą ciała ($BMI < 25$), nadwagą ($BMI 25-30$) oraz otyłych ($BMI \geq 30$) [153]. Autorzy w swoim materiale nie obserwowali także istotnych różnic w analizowanych grupach BMI odnośnie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, wskaźnika Gleasona uzyskanego na podstawie biopsji stercza oraz preparatu pooperacyjnego oraz stanu marginesów chirurgicznych, natomiast wykazali znamienne wyższy stopień zaawansowania patologicznego ($p=0,017$) w grupie pacjentów otyłych oraz wyższe przedoperacyjne stężenie PSA ($p=0,004$) w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała oraz nadwagą. Podobne obserwacje o braku wpływu podwyższonego BMI na ryzyko wznowy biochemicznej podają inni [213,293].

Parametrem związanym z chorym, który może mieć wpływ na ryzyko nawrotu biochemicznego po radykalnej prostatektomii jest wiek w chwili operacji. W literaturze przedmiotu znaczenie wieku chorego w chwili prostatektomii jest kontrowersyjne, część autorów wykazuje, że zaawansowany wiek jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wznowy biochemicznej [32,93,148,152,282], podczas gdy inni opisują wyniki odmienne [173,174,233,256]. W analizowanym materiale nie wykazano znamiennej statystycznie zależności między wiekiem a częstością ($p=0,963$) oraz czasem do nawrotu biochemicznego ($p=0,8630$). Uzyskane wyniki znajdują potwierdzenie w wielu pracach innych [173,174,233,256].

Brassell i wsp. wykazali na podstawie analizy dużego materiału 12081 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii, że wiek chorego >70 lat w momencie zabiegu jest istotnym czynnikiem predykcyjnym wznowy biochemicznej ($HR 1,45$, $p=0,0054$) [32]. Autorzy wykazali również, że w tej grupie chorych stwierdza się istotnie statystycznie wyższy stopień klinicznego i patologicznego zaawansowania, niższe zróżnicowanie nowotworu stwierdzone zarówno na podstawie biopsji jak i pooperacyjnego materiału histologicznego, jak również wyższy jest odsetek zajętych marginesów chirurgicznych. Freedland i wsp., na podstawie

wieloczynnikowej analizy wykazał istotnie niższą częstość wznowy biochemicznej u mężczyzn operowanych do 50 roku życia w porównaniu do pacjentów w wieku powyżej 70 lat w chwili prostatektomii [93]. W pracach innych wykazano również, że u młodszych mężczyzn rzadziej stwierdza się naciekanie pozatorebkowe, zajęcie przerzutami węzłów chłonnych, dodatnie marginesy chirurgiczne oraz guzy o wysokim stopniu złośliwości, natomiast większy jest odsetek nowotworów ograniczonych do narządu [147,261].

Według pracy Masuda i wsp. starszy wiek w chwili radykalnej prostatektomii stanowi niezależny czynnik rokowniczy w odniesieniu do wznowy biochemicznej jedynie u mężczyzn w stopniu zaawansowania pT2 i z ujemnym marginesem chirurgicznym [176]. Obserwacja ta nie została potwierdzona u mężczyzn w stopniu zaawansowania pT3. Autorzy pracy u pacjentów operowanych poniżej 70 roku życia podają 2- oraz 5-letni czas wolny od wznowy biochemicznej wynoszący odpowiednio 98,0% oraz 92,4%, podczas gdy u operowanych w starszym wieku odpowiednio 93,2% oraz 82,0%. W pracy Magheli i wsp. starszy wiek w chwili operacji nie miał wpływu na częstość nawrotu biochemicznego po radykalnej prostatektomii i, zdaniem tych autorów, nie powinien być uważany za niezależny czynnik rokowniczy [173].

W materiale własnym wznowę biochemiczną stwierdzono u 29,11% mężczyzn operowanych poniżej 70 roku życia oraz u 31,25% poddanych prostatektomii w wieku powyżej 70 lat.

Obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego przez większość autorów jest uznawana jako parametr zwiększający ryzyko wznowy biochemicznej [214,142,212], choć istnieją również prace nie potwierdzające takiej zależności [267,300]. Zastosowanie pooperacyjnej radioterapii stanowiło niezależny czynnik obniżający ryzyko wznowy biochemicznej w grupie 617 chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych i patologicznymi czynnikami ryzyka: naciekaniem poza torebkę stercza i/lub pęcherzyków nasiennych oraz obecnością cechy R1 [294].

W materiale własnym dodatni margines chirurgiczny stwierdzono u 49 (30,62% ogółu chorych), u chorych z nowotworem ograniczonym do narządu (pT2) oraz zaawansowanym miejscowo (pT3,4) odpowiednio u 27,33% oraz 64,7%. Większość (65,3%) chorych z cechą R1 została poddana leczeniu uzupełniającemu i nie zakwalifikowana do tej analizy, stąd grupa oceniana była nieliczna i obejmowała zaledwie 17 operowanych.

Niniejsza analiza nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy dodatnim marginesem chirurgicznym a częstością ($p=0,288$) oraz czasem ($p=0,63$) do wystąpienia wznowy biochemicznej. W literaturze przedmiotu występowanie wznowy biochemicznej opisuje się u 19 - 64,3% pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym po zabiegu

radikalnej prostatektomii [214,258]. W badaniu Blute i wsp. w grupie 2518 chorych, w której odsetek chorych z dodatnim marginesem chirurgicznym wyniósł 39%, w okresie 5-letniej obserwacji wznowy biochemicznej nie stwierdzono u 67% oraz u 84% odpowiednio w grupie z dodatnim oraz ujemnym marginesem chirurgicznym [26]. W badaniu Ploussard i wsp. wykazano, że 5-letni czas wolny od wznowy biochemicznej w grupie chorych z ujemnym oraz dodatnim marginesem chirurgicznym wyniósł odpowiednio 84,8% oraz 57,5% [220]. Podobne obserwacje podają inni autorzy [116]. W dużym duńskim materiale chorych nie leczonych uzupełniająco hormonalnie 5- i 10-letnie przeżycie bez nawrotu biochemicznego wynosiło odpowiednio 71,7% i 63,2% [236]. W okresie 5 lat ryzyko nawrotu biochemicznego dotyczyło 81,6%, 71,9% i 43,6% chorych odpowiednio z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wg. D'Amico. Stężenie PSA >10 ng/ml, bGleason ≥ 8 i zaawansowanie $\geq cT2$ stanowiły niezależne czynniki ryzyka wznowy biochemicznej. Na ryzyko to miały również wpływ lokalizacja oraz większa liczba dodatnich marginesów w preparacie pooperacyjnym. Obecność cechy R1 w rakach pT2 wiązała się z 2,4 krotnym wzrostem ryzyka wznowy biochemicznej.

Według niektórych, w przypadku obecności innych niekorzystnych czynników rokowniczych (wskaźnik Gleasona ≥ 7 , PSA >10 ng/ml) 5-letni okres wolny od wznowy biochemicznej dotyczy zaledwie 40% operowanych [160].

W niniejszym materiale chorych grupa pT3 dotyczyła jedynie 10% chorych. Podaje się, że wśród raków stercza cT1 i T2 aż u 25-58% rozpoznaje się zaawansowanie pT3, jednakże piśmiennictwo dotyczące tej grupy chorych jest nieliczne [288,79]. W japońskiej pracy oceniającej 128 chorych z rakiem pT3N0M0 leczonych w uzupełnieniu radykalnej prostatektomii z limfadenektomią węzłów zaślonowych hormonoterapią przez okres co najmniej 5 lat, w okresie mediany obserwacji wynoszącej 8,2 lata, niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biochemicznej były: wyższe zaawansowanie cT i wskaźnik bGleason, naciekanie pęcherzyków nasiennych i naczyń [288]. Naciekanie pęcherzyków nasiennych i wyższy wskaźnik Gleasona stanowiły czynniki niezależne. Leczenie hormonalne po zabiegu obejmowało: orchidektomię, analog LHRH z lub bez antyandrogenu, natomiast ratunkowe, wdrażane w momencie progresji biochemicznej, zmianę lub dodanie leku hormonalnego. W całej grupie 10-letnie przeżycie dotyczyło 85,7% operowanych. W pracy Eisenberg i wsp. dokonano analizy wyników leczenia u 1073 chorych z rakiem pT3aN0 uwzględniając wartość przedoperacyjnego stężenia PSA, zaawansowanie cT, wartość wskaźnika pGleasona, stan marginesów oraz wartość pierwszego po zabiegu oznaczenia PSA [79]. Analizowani chorzy byli operowani w latach 1987-2011 i nie otrzymywali leczenia zarówno neoadjuwantowego

jak i uzupełniającego. W okresie mediany obserwacji wynoszącej 10,9 lat, w zależności od występowania powyższych czynników ryzyka, 15-letnie przeżycie wolne od nawrotu biochemicznego wynosiło 70%, 56%, 44%, 34% i 25%. Autorzy proponują model szacowania ryzyka wznowy biochemicznej w tej grupie chorych.

Cukrzyca jest obecnie jedną z najczęstszych schorzeń w populacji dorosłych. W analizowanym materiale 12,5% chorych na raka gruczołu krokowego rozpoznawano cukrzycę. Najnowsze dane wskazują na korzystny wpływ leczenia metforminą na przebieg raka stercza u pacjentów obarczonych cukrzycą [265].

5.2. POWIKŁANIA

Stosując ocenę wczesnych oraz późnych powikłań związanych z zabiegiem radykalnej prostatektomii według zmodyfikowanego systemu Claviena spośród 995 chorych leczonych w ośrodkach akademickich w latach 2000-2007 obserwowano powikłania ogółem u 26,9% chorych [58]. Powikłania lekkie (stopień 1), które obejmowały uszkodzenia odbytnicy i pooperacyjne infekcje rany dotyczyły 3,4% chorych, inne nieistotne dla życia (stopień 2 i 3) – od 3,8% do 12,8%.

5.2.1. POWIKŁANIA ŚRÓDOPERACYJNE

Najczęściej występującym powikłaniem śródoperacyjnym związanym z zabiegiem radykalnej prostatektomii jest masywne krwawienie wymagające przetoczenia krwi. W analizowanej grupie dotyczyło to 58,12% operowanych, u większości przetoczono dwie jednostki masy erytrocytarnej.

Nadmierne krwawienie śródoperacyjne związane z uszkodzeniem splotów żylnych dna miednicy a zwłaszcza splotu Santoriniego stanowi istotny problem również w ocenie innych autorów. Dokonywanie analiz porównawczych odnośnie tego zagadnienia jest trudne z powodu różnych i zwykle nie podawanych w pracach zastosowanych wskazań do przetoczenia krwi w poszczególnych ośrodkach.

Krwawienie wymagające transfuzji krwi w trakcie wykonywania otwartej załonowej radykalnej prostatektomii według danych literaturowych dotyczy 4,8% - 60% chorych [48,67,89,96,209,228]. W zespołach z ograniczonym doświadczeniem w zakresie wykonywania tej operacji odsetek ten może wynosić nawet 70% [161]. Przykładem związku liczby przetoczeń z techniką chirurgiczną oraz krzywą uczenia jest praca przedstawiona przez

Paul i wsp. [209]. Na podstawie analizy 1412 operowanych z powodu raka gruczołu krokowego autorzy stwierdzili, że w 1988 roku aż 88,9% chorych wymagało przetoczenia krwi, podczas gdy w roku 2002 zaledwie 9,1%. Według niektórych czynnikiem ryzyka utraty krwi wymagającej przetoczenia masy erytrocytarnej po zabiegu radykalnej prostatektomii jest wysokie BMI chorego [48,49].

Znacznie mniejsza utrata krwi obserwowana jest u chorych operowanych laparoskopowo lub przy pomocy robota [87].

Uszkodzenie odbytnicy podczas zabiegu radykalnej prostatektomii jest rzadkim, poważnym powikłaniem wywierającym, szczególnie w przypadku powstania przetok, istotny niekorzystny wpływ na jakość życia operowanych.

Opisywana w literaturze częstość tego powikłania w trakcie otwartej radykalnej załonowej prostatektomii dotyczy 0,5-1,22% operowanych [28,111,166,178]. W przypadku stwierdzenia przetoki odbytniczo-moczowej postępowaniem w większości przypadków, jest tymczasowe wyłonienie kolostomii, większość będzie wymagała w terminie późniejszym powtórnej operacji oraz wycięcia przetoki [149].

W analizowanym materiale uszkodzenie odbytnicy z konsekwencją powstania przetoki pęcherzowo-odbytniczej miało miejsce u jednego (0,62%) chorego. Pacjenta reoperowano w ósmej dobie po pierwotnej operacji wytwarzając kolostomię. Podczas kolejnych hospitalizacji zarówno w Oddziale Urologii jak i Chirurgii Ogólnej podejmowano nieskuteczne próby usunięcia przetoki odbytniczo-moczowej.

W analizowanym materiale nie stwierdzono innych istotnych powikłań śródoperacyjnych.

W obszernej grupie 58 638 chorych na raka gruczołu krokowego objętych opieką amerykańskiego *Medicare* poddanych radykalnej załonowej prostatektomii w latach 2003 – 2007, z których zdecydowana większość była w wieku ≥ 65 lat, okołooperacyjne powikłania dotyczyły 27,4 -32% chorych, w tym okołooperacyjna śmiertelność dotyczyła 0,5-0,8% [155]. Podobnie do okołooperacyjnych, późne powikłania za wyjątkiem zwężeń zespolenia (u 1,2-8,8% operowanych) były częstsze wraz z upływem czasu od zabiegu. W pracy obejmującej 47 100 radykalnych prostatektomii wykonanych w ośrodkach o różnym poziomie referencyjności najniższą częstość powikłań oraz najkrótszy czas hospitalizacji miał miejsce w instytucjach szkolących [287].

5.2.2. POWIKŁANIA WCZESNE

Spośród powikłań wczesnych, obserwowanych do 30 dnia po leczeniu operacyjnym, w niniejszym materiale najczęstszym była nieszczelność zespolenia pęcherzowo-cewkowego, która dotyczyła 6 (3,75%) operowanych. Pięciu z nich leczono zachowawczo, pozostawiając na dłuższy okres czasu cewnik Foley'a oraz dreny asekuracyjne, natomiast w jednym przypadku pacjenta reoperowano.

Inne wczesne powikłania, które wystąpiły w analizowanym materiale chorych takie jak krwiak okolicy okołopęcherzowej, krwiak podskórny, infekcja, rozejście się rany pooperacyjnej, zakrzepica żylna kończyn dolnych oraz zawał mięśnia sercowego dotyczyły pojedynczych chorych.

Częstość oraz rodzaj wczesnych powikłań w analizowanym materiale jest zbliżona do opisywanych przez innych autorów.

Nieszczelność zespolenia pęcherzowo-cewkowego opisywana jest u 0,2- 21 % operowanych [75,165,166].

Eggert i wsp. oceniał szczelność zespolenia w szóstym dniu po prostatektomii, wykonując cystografię oraz badanie TRUS [75]. W przypadku stwierdzenia nieszczelności autorzy pozostawiali cewnik Foley'a, w zależności od stopnia nieszczelności, do trzech tygodni po zabiegu [75].

Shilajit i wsp. w materiale 3477 pacjentów poddanych otwartej załonowej radykalnej prostatektomii najczęściej spośród wczesnych autorzy stwierdzili powikłania zakrzepowozatorowe (u 1,3%), infekcje (u 0,7%), powikłania dotyczące rany pooperacyjnej (u 0,2%) oraz zawał mięśnia sercowego (u 0,1%) [158]. W innym badaniu z analizą 1000 pacjentów operowanych z powodu raka gruczołu krokowego najczęstsze wczesne powikłania to zatrzymanie moczu (<1%), zbiornik płynowy w okolicy rany (u 0,8%), zawał mięśnia sercowego (u 0,5%) oraz zatorowość płucna (u 0,4%) [166].

5.2.3. POWIKŁANIA PÓŹNE

W niniejszym materiale zwężenie zespolenia pęcherzowo-cewkowego wystąpiło u 7 (4,37%) pacjentów. W dostępnej literaturze powikłanie to obserwowane jest u 1-10% operowanych [33,82,120,128,158,166]. Pooperacyjne zwężenie szyi pęcherza moczowego u 2,5% spośród 4132 operowanych przez jednego operatora w latach 1983 – 2007 opisują Erikson i wsp. [82]. Zabieg oszczędzenia nerwów oraz zabieg wykonywany przed 1992

rokiem były niezależnymi czynnikami ryzyka tego powikłania, które jednocześnie wiązało się z gorszą potencją oraz funkcją trzymania moczu w okresie 18 miesięcy obserwacji po zabiegu.

5.2.3.1. ZABURZENIA EREKCJI I ZABURZENIA TRZYMANIA MOCZU

Podstawowym celem radykalnej prostatektomii jest wyleczenie. Liczba wykonywanych operacji oraz doświadczenie ośrodków w ostatnich latach stale wzrasta, umożliwiając uzyskanie coraz lepszych wyników onkologicznych przy jednoczesnym sprostaniu rosnących oczekiwań w zakresie jakości życia wyleczonych pacjentów. Dotyczą one głównie szybkiego powrotu do prawidłowej kontynencji oraz, u mężczyzn bez istotnych zaburzeń wzrodu w okresie przedoperacyjnym, uzyskanie po leczeniu erekcji umożliwiających prowadzenie aktywnego życia seksualnego. Zarówno otwarta załonowa radykalna prostatektomia jak i zabiegi minimalnie inwazyjne obarczone są nadal względnie wysokim odsetkiem wyżej wymienionych powikłań [126]. Podaje się, że zaburzenia erekcji mają większy negatywny wpływ na jakość życia po leczeniu operacyjnym w porównaniu do inkontynencji [9].

Rozpiętość występowania późnych powikłań załonowej prostatektomii w poszczególnych doniesieniach jest z jednej strony spowodowana wpływem wielu czynników ryzyka, z drugiej – niejednorodnością analizowanych grup chorych, niejednorodnymi kryteriami oceny oraz różnorodnością kwestionariuszy użytych do analizy [4]. Borregales i wsp. w dostępnej literaturze znalazł dziesięć różnych definicji odnośnie prawidłowej potencji, a najbardziej popularną jest uzyskanie erekcji wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego z lub bez inhibitorów fosfodiesterazy 5 [30]. Podobnie dziewięć definicji prawidłowej kontynencji, z których najczęściej używaną jest: nie używanie wkładek. Porównanie uzyskanych wyników własnych z danymi dostępnymi w literaturze, w związku z powyższym, jest utrudnione.

Wykazano, że jakość życia oceniana przez lekarzy nie koreluje z samooceną pacjentów [263].

5.2.3.1.1. ZABURZENIA EREKCJI

W przeszłości przed wprowadzeniem technik oszczędzających impotencja po radykalnej prostatektomii dotyczyła aż 75% - 100% [2,227,234]. Poprawa wyników nastąpiła od czasu opisanego przez Walsha PC i wsp. zmodyfikowanego, anatomicznego dostępu do pęczków naczyniowo-nerwowych oraz unikania zranienia splotu miednicznego unerwiającego ciało jamiste prącia [305,306]. Od tego czasu oszczędzanie pęczków naczyniowo-nerwowych stało się jednym z etapów radykalnej prostatektomii i w konsekwencji ograniczając liczbę chorych z pooperacyjnym zaburzeniem wzwodu [227]. Zachowując pęczki naczyniowo-nerwowe obustronnie u 40% - 76% operowanych uzyskuje się erekcję wystarczającą do współżycia, a przy jednostronnym ich usunięciu – u 23% - 53% [158,185,211,271]. Należy nadmienić, że pomimo zastosowania techniki oszczędzającej unerwienie czas do powrotu erekcji w przeciwieństwie do prawidłowej kontynencji jest długi i może trwać od 18 do 24 miesięcy [304]. W wyniku przemijającego uszkodzenia unerwienia, dochodzi do neuropraksji nerwów jamistych z konsekwencją zaniku wzwodów spontanicznych. Przyczynia się to do zaburzeń hemodynamicznych oraz niedotlenienia prącia co w dalszej konsekwencji może spowodować zwłóknienie mięśni gładkich tętnic oraz ciał jamistych, które to zmiany trwale ograniczają możliwość uzyskania wzwodów [130].

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa dokonany przez Dubbelman i wsp. zaburzenia potencji opisywane są u 31-86% aktywnych seksualnie chorych poddanych z powodu ograniczonego raka gruczołu krokowego radykalnej załonowej prostatektomii z obustronnym zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych [70]. Etiologia tej dysfunkcji jest złożona, a jako główny podaje się czynnik neurogeny. U chorych nie odpowiadających na farmakoterapię przydatna może być ocena drogą Dopplera czynnika naczyniowego.

Istnieje szereg czynników mających istotny wpływ na powrót erekcji po leczeniu operacyjnym. Głównym jest zastosowana technika operacyjna, ponadto wiek pacjenta, brak zaburzeń erekcji przed leczeniem operacyjnym oraz wczesna rehabilitacja pooperacyjna [227, 137]. W materiale własnym na podstawie opisu zabiegów operacyjnych nie udało się jednoznacznie ustalić liczby chorych u których wykonano operację oszczędzającą pęczki naczyniowo nerwowe. W dostępnej literaturze opisanych jest wiele badań dotyczących tego powikłania, odsetek mężczyzn zachowujących wzwody umożliwiające współżycie waha się w granicach 11,6 - 86% operowanych [140,157,165,235,245,304]. W analizowanym materiale 40 (42,55%) spośród 94 aktywnych seksualnie mężczyzn w okresie

przedoperacyjnym, twierdziło, że w okresie co najmniej 24 miesięcy po operacji byli w stanie uzyskać oraz utrzymać wzwody wystarczające do współżycia seksualnego (ocena jednego zagadnienia; *single-item assessment*). Kolejną część zastosowanej w pracy ankiety stanowiła pytania wystandaryzowanego kwestionariusza IIEF-5 [243]. Lekkie, łagodne do umiarkowanych oraz umiarkowane zaburzenia erekcji zgłaszało kolejno 12 (12,76%), 8 (8,51%) i 14 (14,89%) badanych. U 6 mężczyzn nie stwierdzono zaburzeń erekcji, choć żaden z tych pacjentów nie uzyskał maksymalnej ilości punktów. W pracy objęto oceną jedynie pacjentów aktywnych seksualnie w okresie przed zabiegiem oraz którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego. W badaniu opisanym przez Barré i wsp. w grupie 34 chorych poddanych otwartej załonowej radykalnej prostatektomii z zaoszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych brak zaburzeń erekcji po leczeniu, ocenianych według kwestionariusza IIEF-5, zgłaszało 20,5% mężczyzn [19]. U pozostałych występowały lekkie (u 26,5%), lekkie do umiarkowanych (u 23,5%), umiarkowane (u 11,8%) oraz ciężkie (u 17,7%) zaburzenia erekcji.

W obszernym badaniu opisanym przez Kundu i wsp. analizie poddano 1834 mężczyzn u których wykonano radykalną załonową prostatektomię z zaoszczędzeniem unerwienia [158]. Zachowanie erekcji wystarczającej do odbycia stosunku stwierdzono u 76% mężczyzn po obustronnym, oraz 53% po jednostronnym zachowaniu pęczków naczyniowo nerwowych. Autorzy pracy podkreślają znaczenie wieku - najlepsze wyniki uzyskiwano u młodych operowanych. Nieco gorsze wyniki podają inni. Przy obustronnym oszczędzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych odsetek chorych zachowujących funkcję płciową wynosił 40-54,5%, a przy jednostronnym jedynie 23-29,8% [185,211,271].

Istotny wpływ wieku w chwili operacji na nasilenie zaburzeń erekcji obserwowali także inni. W badaniu Stanford i wsp. wykazano, że w okresie 18 miesięcy po leczeniu operacyjnym 39% mężczyzn poniżej 60 roku życia zachowuje potencję, podczas gdy jedynie 15,3-21,7% mężczyzn starszych [271]. W analizowanej grupie chorych liczba mężczyzn z zachowaną erekcją wynosiła 42,5% spośród operowanych przed 60 rokiem życia, oraz 30% i 27,5% spośród operowanych w wieku 60-64 oraz 65-74 lat.

Wyższy stopień zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego wiązany jest z wyższym ryzykiem pooperacyjnych zaburzeń wzwodu. Wykazano, że penetracja torebki chirurgicznej lub naciekanie pęcherzyków nasiennych przez nowotwór zwiększa ryzyko impotencji dwukrotnie [227]. Wyższy stopień zaawansowania patologicznego oraz wyższy stopień złośliwości histopatologicznej zwiększa ryzyko nie uzyskania radykalności zabiegu z koniecznością uzupełniającego leczenia i związanych z nim zaburzeń erekcji [42].

Odpowiedni dobór pacjentów do operacji oszczędzających unerwienie jest więc bardzo istotny. Podaje się, że najlepszymi kandydatami są młodzi pacjenci z rakiem wysoko zróżnicowanym oraz rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego [42].

Wspomaganie zaburzeń erekcji po radykalnej prostatektomii obejmuje wczesną rehabilitację. Jedną z stosowanych powszechnie metod jest podawanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Leczenie to jest skuteczne po ustąpieniu neuropraksji. Hong i wsp. wykazali, że skuteczność sildenafilu jest znacznie ograniczona w okresie pierwszych 6 miesięcy po zabiegu radykalnej prostatektomii, a największa po upływie 18 -24 miesięcy. [123]. Inni autorzy zalecają wczesną, przed upływem 6 miesięcy od zabiegu rehabilitację tym lekiem [194]. Wykazali oni bowiem istotną statystycznie różnicę w poprawie jakości erekcji w okresie dwóch lat po radykalnej prostatektomii ocenianej na podstawie kwestionariusza IIEF w tej grupie w porównaniu do grupy, u której leczenie rozpoczęto w późniejszym czasie.

Stosowaną metodą rehabilitacji zaburzeń erekcji po operacji są także dojamiste iniekcje prostaglandyny E1. W ocenie Raina i wsp. metoda ta jest bezpieczna, dobrze tolerowana oraz wydaje się skracać czas do powrotu prawidłowej funkcji [229].

Alternatywne metody stosowane w pooperacyjnych zaburzeniach wzwodu to aparaty próżniowe [63] oraz, rzadko stosowane, protezy prącia [181]. U mężczyzn z niedoborem testosteronu z powodu hipogonadyzmu istnieje możliwość suplementacji tego hormonu. Według niektórych metoda ta jest bezpieczna i nie zwiększa u wybranych pacjentów ryzyka nawrotu raka gruczołu krokowego [21,190].

W analizowanej grupie chorych rehabilitację zaburzeń erekcji stosowało 8 (20%) pacjentów. Jedyną formą leczenia były inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (głównie sildenafil) stosowane na żądanie. Według podawanych przez pacjentów informacji stosowanie tej grupy leków poprawiało jakość erekcji nieznacznie.

5.2.3.1.2. ZABURZENIA TRZYMANIA MOCZU

Zaburzenia trzymania moczu stanowią kolejną po zaburzeniach erekcji istotną grupę późnych powikłań radykalnej prostatektomii. Według danych literaturowych częstość nietrzymania moczu dotyczy 2,3% do 36% mężczyzn operowanych metodą otwartej radykalnej załonowej prostatektomii [11,43,71,124,151,219,304], według innych pooperacyjne nietrzymanie moczu stwierdzane jest u 0,3% - 65,6% operowanych [2], minimalne u 17,8%, umiarkowane u 13,3%, a zupełne u 8% [291]. Tak duża rozbieżność

danych literaturowych wynika między innymi z braku jednoznacznej definicji nietrzymania moczu po radykalnej prostatektomii [30].

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka pooperacyjnego nietrzymania moczu jest uszkodzenie zwieracza zewnętrznego cewki moczowej oraz jego unerwienia, natomiast zachowanie szyi pęcherza moczowego oraz oszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych ryzyko to zmniejsza. Inne czynniki wpływające na pooperacyjną kontynencję to wiek pacjenta, wielkość gruczołu krokowego, operacje na gruczole krokowym wykonane w przeszłości, oraz stosowanie wczesnej rehabilitacji mięśni dna miednicy [127]. Innymi czynnikami są: zastosowana technika chirurgiczna [43,71] oraz wiek chorego w chwili zabiegu [71,303]. Ponadto, różny czas oceny tej funkcji w stosunku do daty zabiegu; wraz z upływem czasu zaburzenia trzymania moczu po radykalnej prostatektomii zmniejszają się [124].

Opisana przez Walsha PC technika „anatomicznej” otwartej radykalnej załonowej prostatektomii umożliwia pozostawienie dłuższego odcinka cewki moczowej oraz beznapięciowe zespolenie cewki moczowej z szyją pęcherza moczowego [307]. Dodatkowo, precyzyjne preparowanie oraz wycięcie wierzchołka gruczołu krokowego pozwala uniknąć uszkodzenia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, stanowiąc bez względu na zachowanie lub nie pęczków naczyniowo-nerwowych najistotniejszy czynnik prawidłowej pooperacyjnej kontynencji [44,272]. Wydaje się, że zaoszczędzenie szyi pęcherza moczowego nie ma istotnego wpływu na odległe wyniki trzymania moczu aczkolwiek umożliwia szybszy powrót do prawidłowej kontynencji i w konsekwencji poprawia jakość życia operowanych pacjentów [249].

Czynnikami predykcyjnym pooperacyjnej kontynencji jest wiek chorego w chwili operacji. W badaniu obejmującym 1291 operowanych mężczyzn z powodu raka gruczołu krokowego wykazano, że najwyższy stopień nietrzymania moczu (brak kontroli) dotyczy 0,7% mężczyzn operowanych przed 60 rokiem życia, podczas gdy u operowanych w wieku 75-79 lat odsetek ten jest znacznie wyższy i wynosi 13,8% [271]. W pracy tej badanie funkcji przeprowadzono po upływie 24 miesięcy od leczenia operacyjnego. Podobne wyniki przedstawił Karakiewicz i wsp. [141]. W ankietowanej grupie 24015 mężczyzn operowanych z powodu raka gruczołu krokowego, nietrzymanie moczu znacznego stopnia stwierdzono u 4% operowanych w wieku poniżej 60 roku życia natomiast - aż 10% ankietowanych zgłaszało istotne nietrzymanie moczu wśród operowanych w wieku powyżej 75 lat.

W analizowanej w pracy grupie pełne nietrzymanie moczu (3 stopień wg. klasyfikacji CTCAE w. 4,03) obserwowano zaledwie u jednego, operowanego w wieku 71 lat pacjenta.

Wyciekanie moczu podczas codziennej aktywności fizycznej zmuszające do korzystania z wkładek higienicznych (2 stopień) podawało 22 (15,17%) operowanych a ich średnia wieku w chwili zabiegu wynosiła 64,86 lat (zakres 51-76, mediana 67 lat).

W jednym z wczesnych badań dotyczących powikłań radykalnej prostatektomii u 1070 chorych operowanych w latach 1988-2000 stwierdzono prawidłowe trzymanie moczu u 37% [92]. Spośród ankietowanych 47% zgłaszało codzienny, niekontrolowany wyciek moczu podczas kaszlu lub w związku z przepełnieniem pęcherza moczowego, 31% mężczyzn z powodu inkontynencji używało wkładek lub innych zabezpieczeń. W innym badaniu pełną kontrolę mikcji podawało 31,9% ankietowanych, sporadyczny oraz częsty wyciek moczu odpowiednio 42,2% oraz 6,8%, a brak kontroli nad mikcją 1,6% mężczyzn [271]. Dodatkowo 58,1% ankietowanych nie wymagało używania wkładek higienicznych, natomiast 1-2 oraz co najmniej 3 wkładki potrzebowało odpowiednio 18,3% i 3,3%. Na uwagę zasługuje dotycząca problemu inkontynencji ocena chorych. Dla 37,8% pacjentów nie stanowiło to problemu, 33,9% oceniało inkontynencję jako umiarkowany problem, a 8,7% jako lekki do umiarkowanego.

W przedstawionej rozprawie użyto zaadoptowanego do potrzeb pracy zmodyfikowanego kwestionariusza CTCAE w. 4.03 oraz dodatkowych pytań odnośnie subiektywnego odczucia problemu jakim są zaburzenia trzymanie moczu uzyskując wyniki zbliżone do danych literaturowych. Pełne trzymanie moczu po leczeniu zgłaszała połowa (48,27%) ankietowanych pacjentów. Nieznaczne nietrzymanie moczu, objawiające się wyciekami moczu podczas kaszlu, kichania (stopień 1), które nie wymagało zabezpieczania się chorych w wkładki higieniczne dotyczyło 35,86% badanych. Spontaniczne wyciekanie moczu podczas codziennej aktywności fizycznej wymagające używania wkładek higienicznych zgłaszało 22 (15,17%) respondentów. Jedynie u jednego operowanego wystąpiło powikłanie pod postacią braku kontroli nad mikcją. W odpowiedzi na pytanie odnośnie problemu jakim jest nieprawidłowe trzymanie moczu połowa (54,48%) ankietowanych uważała, że nie jest to dla nich istotny problem w codziennym życiu. W ocenie 29,65% nietrzymanie moczu stanowi mały, a dla 15,86% ankietowanych to istotny problem, który niekorzystnie wpływa na komfort oraz jakość ich życia.

Istnieją dane wskazujące że, pomimo powikłań pooperacyjnych wywierających istotny wpływ na jakość oraz komfort życia pacjentów, w szczególności zaburzeń erekcji oraz nietrzymanie moczu, odsetek chorych usatysfakcjonowanych z wyników leczenia radykalnej prostatektomii wynosi 74-81%, i 71,5-89% chorych wybrałoby kolejny raz tę formę radykalnego leczenia raka gruczołu krokowego [91,135,271].

W podsumowaniu, w okresie czasu co najmniej 24 miesięcy po operacji radykalnej załonowej prostatektomii, w analizowanej grupie niemal połowa (42,55%) respondentów uzyskiwała erekcje umożliwiające odbycie stosunków seksualnych, oraz połowa (48,27%) mężczyzn uzyskiwała pełną kontrolę mikcji. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zaburzeń erekcji był starszy wiek w chwili zabiegu.

VI. WNIOSKI

1. W przedstawionym materiale chorych poddanych radykalnej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego uzyskano porównywalne do danych literaturowych odległe wyniki leczenia. Prawdopodobieństwo 5- oraz 10-letniego przeżycia było udziałem 91% i 79% badanych. Do nawrotu biochemicznego doszło u 29,7% spośród analizowanych chorych. W grupie nie leczonej uzupełniając średni czas do wystąpienia wznowy biochemicznej wyniósł 27,9 miesięcy. Nawrót miejscowy obserwowano u 11,25% operowanych.
2. Wiek powyżej 75 lat w chwili prostatektomii oraz znaczne zaawansowanie patologiczne guza związane były z krótszym czasem przeżycia całkowitego. Wyższe zaawansowanie kliniczne (cT2ab) i patologiczne (pT2c) raka stanowiły czynniki ryzyka wystąpienia wznowy biochemicznej. Cechy te oraz wyższa masa ciała (BMI ≥ 30) były niezależnymi czynnikami związanymi z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu biochemicznego. Przedoperacyjne stężenie PSA >10 ng/ml stanowiło czynnik ryzyka nawrotu miejscowego oraz wiązało się z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu miejscowego.
3. Odnotowano porównywalną do danych literaturowych częstość oraz nasilenie wczesnych oraz późnych powikłań leczenia. Przetoczeń masy erytrocytarnej w związku z zabiegiem wymagał względnie wysoki odsetek (58%) operowanych. Niemal połowa (42%) poddanych ocenie chorych zachowała po prostatektomii aktywność seksualną, oraz większość (84%) analizowanej w pracy grupy chorych podawała zadowalającą funkcję trzymania moczu.

VII. STRESZCZENIE

Celem pracy była retrospektywna ocena odległych wyników leczenia w grupie chorych na raka gruczołu krokowego poddanych załonowej radykalnej prostatektomii, z uwzględnieniem miejscowego wyleczenia, czasu przeżycia całkowitego oraz bez nawrotu biochemicznego, a także rokowniczego znaczenia wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych. Ponadto, ocena powikłań leczenia.

Omawianą grupę stanowiło 160 chorych na cT1a-3bN0M0 raka gruczołu krokowego operowanych w latach 2002-2010 w Oddziale Urologii szpitala Miejskiego w Gdyni. Mediana wieku chorych w chwili operacji wynosiła 65 lat. Średnia czasu obserwacji chorych po leczeniu wynosiła 67 miesięcy (mediana; 60 miesięcy).

Piętnastu (9,4%) chorych otrzymało neoadjuwantową hormonoterapię. Leczenie uzupełniające zastosowano u 47 (29,4%), w tym samodzielną radioterapię u 16 (34,04%), radioterapię w skojarzeniu z hormonoterapią u 13 (27,65%), a u 18 (38,3%) jedynie hormonoterapię. W okresie obserwacji 15 (9,37%) chorych zmarło, w tym dwóch z powodu raka gruczołu krokowego.

Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. Analizę rokowniczego znaczenia badanych parametrów jedno- oraz wieloczynnikową przeprowadzono na podstawie modelu Coxa. Do oceny jakości życia użyto, zmodyfikowaną dla potrzeb pracy, skalę toksyczności CTCAE w. 4,03 oraz skrócony kwestionariusz oceny życia płciowego mężczyzn IIEF-5.

W całej grupie 5- oraz 10-letnie przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 91% i 79%. Czynniki mającymi negatywny wpływ na całkowite przeżycie były wiek ≥ 70 lat w chwili operacji ($p=0,0004$) oraz znaczne zaawansowanie patologiczne raka ($p=0,0279$), z czego pierwszy stanowił czynnik niezależny.

U 11,25% analizowanej grupy doszło do nawrotu miejscowego. Czynnikiem ryzyka nawrotu miejscowego oraz związanym z krótszym przeżyciem bez nawrotu miejscowego było wyższe (>10 ng/ml) przedoperacyjne stężenie PSA.

Wznowę biochemiczną według kryteriów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego obserwowano u 24,8% w grupie 137 analizowanych chorych z pooperacyjnym stężeniem PSA $<0,2$ ng/ml, w tym u 29,7% spośród 111 nie leczonych uzupełniająco. Średni czas do wznowy biochemicznej wyniósł 27,9 miesiąca. Nawrót biochemiczny obserwowano u 21,7% w grupie z rakiem cT1a-c w porównaniu do 43,5% w grupie chorych z rakiem o klinicznym zaawansowaniu cT2a-b ($p=0,016$). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez nawrotu

biochemicznego wynosiło 92%. Wyższe zaawansowanie kliniczne i patologiczne oraz masa ciała (BMI >30) stanowiły czynnik ryzyka wystąpienia wznowy biochemicznej. Stanowiły one także trzy niezależne czynniki związane z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu biochemicznego.

Powikłania śródoperacyjne, wczesne oraz późne z wyłączeniem funkcji potencji i trzymania moczu wystąpiły odpowiednio u 58,74%, 11,86% oraz 6,24% ogółu chorych analizowanej grupy. Względnie wysoki odsetek (58,12%) operowanych wymagał, w związku z zabiegiem, przetoczeń masy erytrocytarnej.

Erekcje umożliwiające współżycie po leczeniu zachowało 42,25% spośród chorych aktywnych seksualnie przed zabiegiem prostatektomii. Zaburzenia trzymania moczu dotyczyły 51,71% chorych, przy czym u 35,86% miały one charakter lekki (stopień 1), a u 15,17% umiarkowany (stopień 2). Ogółem zadowolającą funkcję trzymania moczu podawało 84,13% operowanych objętych badaniem.

SUMMARY

The aim of this thesis was to retrospectively evaluate the long term treatment outcomes in patients with prostate cancer who underwent radical retropubic prostatectomy. Local control, overall and biochemical disease-free survival as well as prognostic significance of several chosen clinical and pathomorphological factors were taken into account in the study. Furthermore, postoperative complications were assessed.

The examined group consisted of 160 patients diagnosed with cT1a-3bN0M0 prostate cancer who were operated on in the Department of Urology at the Municipal Hospital in Gdynia between 2002-2010. The median age of the patients at the time of surgery was 65 years. The mean follow-up time for all patients was 67 months (median; 60 months).

Fifteen (9.4%) patients received a neoadjuvant hormone therapy. An adjuvant therapy was used in 47 (29.4%) patients, including sole radiotherapy in 16 (34.04%) patients, and radiotherapy in combination with hormone therapy in 13 (27.65%). Eighteen (38.3%) patients received only hormone therapy after prostatectomy. During the follow-up period 15 (9.37%) patients died, of which two due to prostate cancer.

The Kaplan –Meier method was used to assess survival. One and multi factor analyses of prognostic value of examined parameters were performed using the Cox model. A modified CTCAE toxicity scale 4.03 and a shortened men sexual life assessment questionnaire IIEF-5 to evaluate the quality of life were used.

In the entire group estimated 5- and 10- year overall survival was 91% and 79%, respectively. Factors negatively affecting the overall survival rate were: age ≥ 70 at the time of surgery ($p=0,0004$) and advanced pathological stage of cancer ($p=0,0279$). The first was an independent factor.

Local recurrence of the disease was observed in 11,25% of the examined group. A higher initial PSA (>10 ng/ml) was a risk factor for local recurrence, and was also connected with shorter local-recurrence-free survival.

According to the guidelines of European Association of Urology the biochemical recurrence was observed in 24,8% patients out of the 137 with post-operative PSA <0.2 ng/ml, including 29.7% out of 111 untreated adjuvantly. The median time to biochemical recurrence was 27.9 month. The biochemical recurrence was observed in 21.7% of patients with cT1a-c cancer compared to 43.5% in cT2a-b patients ($p = 0.016$). The probability of 5-year biochemical recurrence-free survival was 92%. The higher clinical and pathological advancement of the cancer as well as body mass index over 30 constituted a risk factors for biochemical

recurrence. These were the three independent factors associated with shorter survival rates without biochemical recurrence.

Intraoperative, early and late complications excluding potency and urinary incontinence occurred in 58.74%, 11.86% and 6.24% of the analysed group, respectively. A relatively high percentage (58.12%) of patients required transfusion due to surgery.

The erectile function, enabling sexual intercourse was preserved in 42,25% of previously sexually active patients.

Disorders related to urinary incontinence were present in 51.71% of patients, of which 35,86% were mild (stage 1) and 15.17% were moderate (stage 2). Overall satisfactory continence was reported by 84,13% of the surveyed patients.

VIII. PIŚMIENNICTWO

1. Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, et al. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2009; 93:185-91.
2. Alivizatos G, Skolarikos A. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *Scientific World Journal.* 2005; 5:747-58.
3. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol.* 2001; 32:81-8.
4. Altwein J, Ekman P, Barry M, et al. How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? The Wallenberg Symposium. *Urology.* 1997; 49:66-76.
5. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001; 165:1146-51.
6. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol.* 2000; 164:101-5.
7. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2004; 22:439-45.
8. Anscher MS, Prosnitz LR. Multivariate analysis of factors predicting local relapse after radical prostatectomy--possible indications for postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21:941-7.
9. Arai Y, Okubo K, Aoki Y, et al. Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Urol.* 1999; 6:78-86.
10. Arenas LF, Füllhase C, Boemans P, et al. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol.* 2010; 1:S10-4.
11. Artibani W, Grosso G, Novara G, et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol.* 2003; 44:401-6.
12. Asmar R, Beebe-Dimmer JL, Korgavkar K, et al. Hypertension, obesity and prostate

- cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013; 16:62-6.
13. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int.* 2008; 101:833-6.
 14. B S Carter, T H Beaty, G D Steinberg, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89:3367–3371.
 15. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000; 163:152-7.
 16. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003; 169:849-54.
 17. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002; 168:514-8.
 18. Barbara Wysocka, Jacek Jassem. Dziedziczny rak gruczołu krokowego. *Współcz. Onkol.* 2003; vol.7, nr3 s.66-170
 19. Barré C. Open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52:71-80.
 20. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer.* 2001; 91:2302–2314.
 21. Becker AJ, Stief CG, Stadler TC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Aktuelle Urol.* 2009; 40:289-93.
 22. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology.* 2000; 55:694-9.
 23. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Discrimination of men with prostate cancer from those with benign disease by measurements of human glandular kallikrein 2 (HK2) in serum. *J Urol.* 2000; 163:311-6.
 24. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010; 254:925-33.
 25. Billroth T. Carcinoma der Prostata. Chirurgische Erfahrungen, *Archiv Klin Chir BD X.*, 1869; 1860-1867.

26. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001; 165:119-25.
27. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol*. 2012; 61:664-75.
28. Borland RN, Walsh PC. The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1992; 147:905-7.
29. Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37:382-6.
30. Borregales LD, Berg WT, Tal O, et al. 'Trifecta' after radical prostatectomy: is there a standard definition? *BJU Int*. 2013; 112:60-7.
31. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004; 101:2371-490.
32. Brassell SA, Rice KR, Parker PM, et al. Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes. *J Urol*. 2011; 185:132-7.
33. Breyer BN, Davis CB, Cowan JE, et al. Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010; 106:1734-8.
34. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012; 61:480-7.
35. Briganti A, et al. Prediction of Outcome Following Early Salvage Radiotherapy Among Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2014; 66:479-486.
36. Burkhard FC, Studer UE. Regional lymph node staging in prostate cancer: prognostic and therapeutic implications. *Surg Oncol*. 2009; 18:213-8.
37. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999; 59:5975-9.
38. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150:797-802.

39. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992; 267:2215-20.
40. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology*. 1995; 45:591-6.
41. Carter HB. A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology*. 2000; 55:796-9.
42. Catalona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:819-26.
43. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999; 162:433-8.
44. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1993; 150:905-7.
45. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998; 279:1542-7.
46. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000; 56:255-60.
47. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003; 170:2181-5.
48. Chang IH, Byun SS, Hong SK, et al. Assessing the body mass index of patients might help to predict blood loss during radical retropubic prostatectomy in Korean men. *BJU Int*. 2007; 99:570-4.
49. Chang SS, Duong DT, Wells N, et al. Predicting blood loss and transfusion requirements during radical prostatectomy: the significant negative impact of increasing body mass index. *J Urol*. 2004; 171:1861-5.
50. Chen YC, Chiang CI, Lin RS, et al. Diet, vegetarian food and prostate carcinoma among men in Taiwan. *Br J Cancer*. 2005; 93:1057-61.
51. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. 2010; 51:704-8.

52. Choo R, Klotz L, Deboer G, et al. Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int.* 2004; 94:295-8.
53. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Body mass index does not improve the ability to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer.* 2007; 43:375-82.
54. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol.* 2006; 24:273-80.
55. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 1991; 145:313-8.
56. Cohen JK. Cryosurgery of the prostate: techniques and indications. *Rev Urol.* 2004; 4:20-6.
57. Colleselli D, Hennenlotter J, Schilling D, et al. Impact of clinical parameters on the diagnostic accuracy of endorectal coil MRI for the detection of prostate cancer. *Urol Int.* 2011; 86:393-8.
58. Constantinos A, Constantinides, Stavros I, et al. Short- and long-term complications of open radical prostatectomy according to the Clavien classification system. *BJU International.* 2009; 103:336–340.
59. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007; 177:540-5.
60. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 2003; 170:21-5.
61. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17:168-72.
62. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280:969-74.

63. Dalkin BL, Christopher BA. Preservation of penile length after radical prostatectomy: early intervention with a vacuum erection device. *Int J Impot Res.* 2007; 19:501-4.
64. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353:267-72.
65. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. 2002;60:78-83.
66. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002; 13:72-9.
67. Djavan B, Agalliu I, Laze J, et al. Blood loss during radical prostatectomy: impact on clinical, oncological and functional outcomes and complication rates. *BJU Int.* 2012; 110:69-75.
68. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology.* 1999; 54:846-52.
69. Djavan B, Zlotta AR, Byttebier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol.* 1998; 160:411-8.
70. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol.* 2006; 50:711-8.
71. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1996; 156:1707-13.
72. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003; 170:2292-5.
73. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; pp 457-68.
74. Egawa S, Suyama K, Arai Y, et al. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31:74-81.
75. Eggert T, Palisaar J, Metz P, et al. Postoperative monitoring of anastomosis after radical retropubic prostatectomy. Transrectal ultrasound can replace cystography? *Urologe A.* 2007; 46:1112-7

76. Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest Radiol.* 2010; 45:15-23.
77. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006; 175:1605-12.
78. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013; 111:22-9.
79. Eisenberg MS, Karnes RJ, Kaushik D, et al. Risk stratification of patients with extraprostatic extension and negative lymph nodes at radical prostatectomy: identifying optimal candidates for adjuvant therapy. *J Urol.* 2013; 190:1735-41.
80. Engel J, Bastian PJ, Baur H et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 57:754-61.
81. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010; 183:433-40.
82. Erickson BA, Meeks JJ, Roehl KA, et al. Bladder neck contracture after retropubic radical prostatectomy: incidence and risk factors from a large single-surgeon experience. *BJU Int.* 2009; 104:1615-9.
83. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997; 157:199-202.
84. Ferrís-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-Castell J, et al. [Dietetic factors associated with prostate cancer: protective effects of Mediterranean diet]. *Actas Urol Esp.* 2012; 36:239-45.
85. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62:418-30.
86. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62:405-17.
87. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H, et al. Open Versus Laparoscopic Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: The European and US Experience. *Rev Urol.* 2010; 12:35-43.
88. Floriano-Sánchez E, Cárdenas-Rodríguez N, Castro-Marín M, et al. DD3(PCA3) gene expression in cancer and prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med.* 2009; 32:E258.
89. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H, et al. Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. *Urol Oncol.* 2008; 26:364-7.

90. Fortuin A, Rooij Md, Zamecnik P, et al. Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14:13842-75.
91. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology.* 1995; 45:1007-13.
92. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *J Urol.* 1996; 156:1707-13.
93. Freedland SJ, Presti JC Jr, Kane CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology.* 2004; 63:518-22.
94. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol.* 2004; 22:446-53.
95. Froehner M, Novotny V, Koch R, et al. Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int.* 2013; 90:312-5.
96. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, et al. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? *Eur Urol.* 2008; 54:528-42.
97. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:329-35.
98. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
99. Gleason DF. Classification of prostate carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:125-128.
100. GLOBCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. WHO. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx
101. GLOBCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. WHO. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
102. Glybochko PV, Aliaev IuG, Amosov AV, et al. [Early diagnosis of prostate cancer using histoscanning device]. *Urologiia.* 2012; 5:70-6.

103. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165:1554-9.
104. Graefen M, Beyer B, Schlomm T. et al. Outcome of Radical Prostatectomy: Is It the Approach or the Surgical Expertise? *Eur Urol*. 2013; doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.010.
105. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*. 2003; 30:677-86.
106. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, 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. *BJU Int*. 2012; 1:22-9.
107. Guo YF, Li FH, Xie SW, et al. Value of contrast-enhanced sonographic micro flow imaging for prostate cancer detection with t-PSA level of 4-10 ng/mL. *Eur J Radiol*. 2012; 81:3067-71.
108. H. Shimizu, R. K. Ross, L. Bernstein, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991; 63: 963–966.
109. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *J Urol*. 2003; 170:2269-73.
110. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate*. 2001; 49:101-9.
111. Häggman M, Brändstedt S, Norlen BJ. Rectal perforation after retropubic radical prostatectomy: occurrence and management. *Eur Urol*. 1996; 29:337-40.
112. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001; 28:555-65.
113. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169:517-23.
114. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995; 154:1412-7.

115. Hans Lilja. Biology of prostate-specific antigen. *Urology* 2003; 62:27–33
116. Hashimoto K, Masumori N, Takei F, et al. Prognostic value of surgical margin status for biochemical recurrence following radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38:31-5.
117. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:850-6.
118. Hegde JV, Chen MH, Mulkern RV, et al. Preoperative 3-Tesla multiparametric endorectal magnetic resonance imaging findings and the odds of upgrading and upstaging at radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85:e101-7.
119. Hernández-Sánchez JE, Castillo E, Barbero JM, et al. Prediction of extracapsular disease with multiparametric magnetic resonance imaging in high risk localized prostate cancer patient. *Arch Esp Urol.* 2013; 66:956-66.
120. Herschorn S, Elliott S, Coburn M, et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. *Urology.* 2014; 83:S59-70.
121. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003; 44:8-15.
122. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142:71-4.
123. Hong EK, Lepor H, McCullough AR. Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction (ED) after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy (RRP). *Int J Impot Res.* 1999; 1:S15-22.
124. Horie S, Tobisu KI, Fujimoto H, et al. Urinary incontinence after non-nerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. *Urology.* 1999; 53:561-7.
125. Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, et al. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2013; 111:271-80.
126. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA.* 2009; 302:1557-64.
127. Huang JL, Qiu M, Ma LL. [Factors influencing urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2013; 45:499-503.
128. Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol.* 2011; 1:92-7.

129. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:725-32.
130. Hyun JS. Prostate cancer and sexual function. *World J Mens Health.* 2012; 30:99-107.
131. Introini C, Puppo P. [Prostate biopsy: assessment of current indications and techniques]. *Arch Ital Urol Androl.* 2000; 72:150-60.
132. Izard JP, Salazar MA, Chatterjee S, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: Population-based averages within PSA and Gleason strata. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7:E561-6.
133. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study of 6183 men. *Eur Urol.* 2008; 54:107–16.
134. Jeschke S, Burkhard FC, Thuraija R, et al. Extended lymph node dissection for prostate cancer. *Urol Rep.* 2008; 9:237-42.
135. Jønler M, Messing EM, Rhodes PR, et al. Sequelae of radical prostatectomy. *Br J Urol.* 1994; 74:352-8.
136. Josifovski T, Tulić C, Milosević A, Radošević-Jelić L. [Acute and late toxicity in radical radiotherapy of prostate cancer]. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137:38-42.
137. Junuzovic D, Hasanbegovic M, Omerbegovic D, et al. Factors affecting erectile function after radical prostatectomy. *Med Arh.* 2011; 65:306-7.
138. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol.* 1996; 155:1655-7.
139. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34:1025-32.
140. Kao TC, Cruess DF, Garner D, et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol.* 2000; 163:858-64.
141. Karakiewicz PI, Tanguay S, Kattan MW, et al. Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population-based study of 2415 men. *Eur Urol.* 2004; 46:188-94.
142. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology.* 2005; 66:1245-50.
143. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology.* 1997; 49:55-9.

144. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:766-71.
145. Kazzazi A, Djavan B. Current status of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: the New York PLND nomogram. *Can J Urol.* 2011; 18:5585-91.
146. Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, et al. [Detection of bone metastasis of prostate cancer - comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy]. *Rofo.* 2008; 180:746-52.
147. Khan MA, Han M, Partin AW, et al. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 2003; 62:86-91.
148. Kim JK, Cho SY, Jeong CW, et al. Patients aged more than 70 had higher risk of locally advanced prostate cancers and biochemical recurrence in Korea. *BJU Int.* 2012; 110:505-9.
149. Kitamura H, Tsukamoto T. Rectourinary fistula after radical prostatectomy: review of the literature for incidence, etiology, and management. *Prostate Cancer.* 2011; ID 629105. doi: 10.1155/2011/629105.
150. Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol.* 2009; 181:1615-21.
151. Kleinhans B, Gerharz E, Melekos M, et al. Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 1999; 35:217-21.
152. Ko J, Falzarano SM, Walker E, et al. Prostate cancer patients older than 70 years treated by radical prostatectomy have higher biochemical recurrence rate than their matched younger counterpart. *Prostate.* 2013; 73:897-903.
153. Kok DE, van Roermund JG, Aben KK, et al. Body mass index is not a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in Dutch men diagnosed with prostate cancer. *World J Urol.* 2011; 29:695-701.
154. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, et al. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000; 37:670-4.
155. Kowalczyk KJ, Levy JM, Caplan CF, et al. Temporal national trends of minimally invasive and retropubic radical prostatectomy outcomes from 2003 to 2007: results from the 100% Medicare sample. *Eur Urol.* 2012; 61:803-9.
156. Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_wojewodztwa
157. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted

- techniques. *BJU Int.* 2009; 103:448-53.
158. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 2004; 172:2227-31.
 159. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996; 48:249-60.
 160. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:1043-52.
 161. Kyei MY, Mensah EJ, Gepi-Attee S, et al. Outcomes after Radical Prostatectomy in Ghanaians: A Surgeon's Early Experience. *ISRN Urol.* 2013; 832496. doi: 10.1155/2013/832496.
 162. L. M. Franks. Latent Carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1954; 15: 236–249.
 163. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 1989; 141:873-9.
 164. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol.* 2013; 63:986-94.
 165. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, et al. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol.* 1992; 147:883-7.
 166. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol.* 2001; 166:1729-33.
 167. Li L, Wang L, Feng Z, et al. Prostate cancer magnetic resonance imaging (MRI): multidisciplinary standpoint. *Quant Imaging Med Surg.* 2013; 3:100-12.
 168. Liang Ch, Liu Q, Zhou FJ, et al. [Etiologic correlations of prostate cancer in Guangdong, China to family history of cancers, and sexual and material factors-a case-control study]. *Ai Zheng.* 2007;26:484-8.
 169. Liu J, Shi L, Sartor O, et al. Androgen-deprivation therapy versus radical prostatectomy as monotherapy among clinically localized prostate cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2013; 6:725-32.
 170. Liu L, Coker AL, Du XL, et al. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol.* 2008; 97:583-91.

171. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, et al. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26:625-32.
172. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleer G, et al. Screening and early diagnosis of prostate cancer: an update. *Acta Clin Belg*. 2012; 67:270-5.
173. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, et al. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol*. 2007; 178:1933-7.
174. Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol*. 2007; 25:291-7.
175. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer*. 2000; 88:425-32.
176. Masuda H, Fukushima H, Kawakami S, et al. Impact of advanced age on biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese men according to pathological stage. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43:410-6.
177. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod*. 1988; 39:499-510.
178. McLaren RH, Barrett DM, Zincke H. Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: etiology and treatment. *Urology*. 1993; 42:401-5.
179. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12:897-906.
180. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62:340-8.
181. Menard J, Tremieux JC, Faix A, et al. Erectile function and sexual satisfaction before and after penile prosthesis implantation in radical prostatectomy patients: a comparison with patients with vasculogenic erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2011; 8:3479-86.
182. Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2013; 13:530.

183. Michalski J, Winter K, Roach M et al. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83:e363-70.
184. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76:14-22.
185. Michl UH, Friedrich MG, Graefen M, et al. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2006; 176:227-31.
186. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem.* 2004; 50:1017-25.
187. Mir MC, Li J, Klink JC et al. Optimal Definition of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Depends on Pathologic Risk Factors: Identifying Candidates for Early Salvage Therapy. *Eur Urol.* 2013; doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.022.
188. Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int.* 2005; 95:1146-52.
189. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: current status and future strategies - can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013; 25:474-82.
190. Moskovic DJ, Miles BJ, Lipshultz LI, et al. Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. *Int J Impot Res.* 2011; 23:181-92.
191. Moslehi M, Cheki M, Salehi-Marzijarani M, et al. Predictors of bone metastasis in pre-treatment staging of asymptomatic treatment-naïve patients with prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013; doi: 10.1016/j.remnm.2013.01.002.
192. Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother. Rep.* 1975; 59:111-7.
193. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012; 62:213-9.
194. Mulhall JP, Parker M, Waters BW, et al. The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int.* 2010; 105:37-41.

195. Nam RK, Cheung P, Herschorn S, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:223-31.
196. Nam RK, Diamandis EP, Toi A, et al. Serum human glandular kallikrein-2 protease levels predict the presence of prostate cancer among men with elevated prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2000; 18:1036-42.
197. Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2013; 189:S12-7.
198. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
199. Ng TK, Vasilareas D, Mitterdorfer AJ, et al. Prostate cancer detection with digital rectal examination, prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and biopsy in clinical urological practice. *BJU Int.* 2005; 95:545-8.
200. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers. *J Urol.* 2000; 164:1596-600.
201. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62:382-404.
202. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, et al. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2010; 7:839-45.
203. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int.* 2013; 111:928-33.
204. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993; 270:860-4.
205. Pak S, Park S, Ryu J et al. Preoperative factors predictive of posterolateral extracapsular extension after radical prostatectomy. *Korean J Urol.* 2013; 54:824-9.
206. Park DS. Current status of brachytherapy for prostate cancer. *Korean J Urol.* 2012; 53:743-9.
207. Park J, Yoo DS, Song C, et al. Comparison of oncological outcomes between retropubic radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: an analysis stratified by

- surgical experience. *World J Urol.* 2014; 32:193-9.
208. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of retropubic, laparoscopic, and robotic-assisted prostatectomy. *Urology.* 2008; 72:412-6.
 209. Paul R, Schmid R, Busch R, et al. Influence of blood transfusions during radical retropubic prostatectomy on disease outcome. *Urology.* 2006; 67:137-41.
 210. Penna MA, Dines KA, Seip R, et al. Modeling prostate anatomy from multiple view TRUS images for image-guided HIFU therapy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2007; 54:52-69.
 211. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol.* 2008; 179:S40-4.
 212. Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ, et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol.* 2004; 172:129-32.
 213. Pfitzenmaier J, Pritsch M, Haferkamp A, et al. Is the body mass index a predictor of adverse outcome in prostate cancer after radical prostatectomy in a mid-European study population? *BJU Int.* 2009; 103:877-82.
 214. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int.* 2008; 102:1413-8.
 215. Pierorazio PM, Han M, Bivalacqua TJ, et al. Long-term survival after radical prostatectomy for men with high Gleason sum in pathologic specimen. *Urology.* 2010; 76:715-21.
 216. Pierorazio PM, Humphreys E, Walsh PC, et al. Radical prostatectomy in older men: survival outcomes in septuagenarians and octogenarians. *BJU Int.* 2010; 106:791-5.
 217. Pinkawa M. External beam radiotherapy for prostate cancer. *Panminerva Med.* 2010; 52:195-207.
 218. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34:33-9.
 219. Plainard X, Valguedra E, Lanoë M, et al. [Urinary continence following radical prostatectomy: comparison of open, laparoscopic, and robotic approaches]. *Presse Med.* 2011; 40:e477-82.
 220. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, et al. Impact of positive surgical margins on

- prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int.* 2011; 107:1748-54.
221. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1358-67.
 222. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004; 71:29-33.
 223. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999; 281:1591-7.
 224. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol.* 2003; 169:125-9.
 225. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000; 163:163–166.
 226. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *J Urol.* 1996; 155:1977-80.
 227. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol.* 1991; 145:998-1002.
 228. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010; 57:371-86.
 229. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int.* 2007; 100:1317-21.
 230. Ramos CG, Valdevenito R, Vergara I, et al. PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urol Oncol.* 2013; 31:1522-6
 231. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol.* 1979; 121:198-200.

232. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993; 42:365-74.
233. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*. 2008; 101:541-6.
234. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54:1063-8.
235. Rocco B, Matei DV, Melegari S, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int*. 2009; 104:991-5.
236. Røder MA. Radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer at Rigshospitalet 1995-2011. *Dan Med J*. 2013; 60:B4752.
237. Røder MA, Thomsen FB, Christensen IJ, et al. Risk factors associated with positive surgical margins following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Can nerve-sparing surgery increase the risk? *Scand J Urol*. 2014 Feb;48(1):15-20.
238. Rodríguez Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, et al. [Clinical utility of available diagnostic tests in prostatic carcinoma. Results of 500 biopsies. II. Rectal palpation, PSA, and transrectal echography]. *Arch Esp Urol*. 1997; 50:339-45.
239. Rodriguez-Covarrubias F1, Larre S, De La Taille A, Abbou CC, et al. The outcome of patients with pathological Gleason score ≥ 8 prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2008; 101:305-7.
240. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004;172:910-4.
241. Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, et al. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate*. 2003; 55:140-6.
242. Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, et al. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol*. 1994; 151:88-93.
243. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002; 14:226-44.

244. Rosoff JS, Savage SJ, Prasad SM. Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications. *World J Urol.* 2013; 31:1347-52.
245. Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol.* 2003; 20:360-6.
246. Sameer A. Siddiqui, Shomik Sengupta, Jeffrey M. Slezak, et al. Impact of Patient Age at Treatment on Outcome Following Radical Retropubic Prostatectomy for Prostate Cancer. *The Journal of Urology.* 2006; 175:952-7.
247. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008; 358:1250-61.
248. Schroder F, Hermanek P, Denis L, et al: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate Suppl* 1992; 4:129.
249. Selli C, De Antoni P, Moro U, et al. Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38:32-7.
250. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012; 307:1611-20.
251. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP Jr, et al. Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. *Urology.* 1999; 54:1044-8.
252. Shen BY, Tsui KH, Chang PL, et al. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. *Chang Gung Med J.* 2003; 26:919-24.
253. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol.* 1989; 142:76-82.
254. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol.* 1994; 152:1799-805.
255. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, et al. Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study. *Cancer.* 2006; 107:521-9.
256. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, et al. Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2006;

- 175:952-7.
257. Simmons LA, Autier P, Zát'ura F, et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanningTM. *BJU Int.* 2012; 110:28-35.
 258. Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol.* 2006; 175:140-4.
 259. Singh H, Canto EI, Shariat SF, et al. Six additional systematic lateral cores enhance sextant biopsy prediction of pathological features at radical prostatectomy. *J Urol.* 2004; 171:204-9.
 260. Simsir A, Cal C, Mammadov R, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: is the disease or the surgeon to blame? *Int Braz J Urol.* 2011; 37:328-34.
 261. Smith V, Bauer JJ, Connelly RR, et al. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J Urol.* 2000; 164:1964-7.
 262. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology.* 1995; 45:70-4.
 263. Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, et al. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. *J Urol.* 2013; 189:S59-65.
 264. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136:1228-30.
 265. Spratt DE, Zhang C, Zumsteg ZS, et al. Metformin and prostate cancer: reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. *Eur Urol.* 2013; 63:709-16.
 266. Sridharan S, Dal Pra A, Catton C, et al. Locally advanced prostate cancer: current controversies and optimisation opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013; 25:499-505.
 267. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA.* 1999; 281:1395-400.
 268. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2000; 163:1155-60.
 269. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *The Journal of Urology* 1989; 141:1076-1083.

270. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995; 45:2-12.
271. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000; 283:354-60.
272. Steiner MS. Continence-preserving anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2000; 55:427-35.
273. Stephen A. Boorjian, R. Jeffrey Karnes, Paul L. Crispen, et al. The Impact of Positive Surgical Margins on Mortality Following Radical Prostatectomy During the Prostate Specific Antigen Era. *The Journal of Urology* Volume 2010; 183:1003–1009
274. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4300-5.
275. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2035-2041.
276. Steuber T, Budäus L, Walz J et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*. 2011; 107:1755-61.
277. Steven G. Roberts, Michael L. Blute, Erik J. Bergstralh, et al. PSA Doubling Time as a Predictor of Clinical Progression After Biochemical Failure Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Mayo Clinic* 2001; 76:571-572.
278. Steven P. Balk, Yoo-Joung Ko, Glenn J. Bubley. Biology of Prostate-Specific Antigen. *JCO* 2003; 21:2 383-391
279. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, et al. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32:219–225.
280. Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1998; 160:1722-6.
281. Strom SS, Wang X, Pettaway CA, et al. Obesity, weight gain, and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:6889-94.
282. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk

- prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol*. 2009; 182:2242-8.
283. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2160-6.
 284. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013; 190:441-9.
 285. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $< \text{ or } = 4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350:2239-46.
 286. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152:1821-5.
 287. Trinh QD, Sun M, Kim SP, et al. The impact of hospital volume, residency, and fellowship training on perioperative outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014; 32:29.e13-20.
 288. Tsurumaki Sato Y, Fukuhara H, Suzuki M, et al. Long-term results of radical prostatectomy with immediate adjuvant androgen deprivation therapy for pT3N0 prostate cancer. *BMC Urol*. 2014; 14:13.
 289. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol*. 2009; 6:191-203.
 290. Tymchuk CN, Barnard RJ, Ngo TH, et al. Role of testosterone, estradiol, and insulin in diet-and exercise-induced reductions in serum-stimulated prostate cancer cell growth in vitro. *Nutr Cancer*. 2002; 42:112-6.
 291. Valdivia Navarro P, Gonzalvo A, Blas Marín M, et al. [Quality of life after radical prostatectomy]. *Actas Urol Esp*. 1997; 21:903-8.
 292. Valicenti RK, Thompson I Jr, Albertsen P et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86:822-8.
 293. van Roermund JG, Kok DE, Wildhagen MF, et al. Body mass index as a prognostic marker for biochemical recurrence in Dutch men treated with radical prostatectomy. *BJU Int*. 2009; 104:321-5.
 294. Vargas C, Kestin LL, Weed DW, et al. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic

- features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61:714-24.
295. Venkitaraman R, Cook GJ, Dearnaley DP, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in the detection of skeletal metastases in patients with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009; 53:241-7.
 296. Venyo A, Imran S, Shah S, et al. Serum PSA, Gleason Score and Clinical Staging in Predicting Biochemical (PSA) Failure After Radical Prostatectomy for Carcinoma of Prostate. *WebmedCentral UROLOGY* 2012; 3:WMC003222.
 297. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer.* 2002; 95:2126-35.
 298. Vickers A, Bianco F, Cronin A, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol.* 2010; 183:1360-5.
 299. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008; 6:19.
 300. Vis AN, Schröder FH, van der Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol.* 2006; 50:258-65.
 301. Viviane Cristine Tavares Santos, Miguel Angelo Milito, Edson Marchiori. Current role of transrectal ultrasonography in the detection of prostatic cancer. *Radiol Bras vol.39 no.3 São Paulo May/June 2006*
 302. W. Scott McDougal, Alan J. Wein, LR. Kavoussi, et al. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review.* Elsevier/Saunders, 2011. ISBN 1437723934, 9781437723939, s. 2763.
 303. Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol.* 2013; 47:272-81.
 304. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 55:58-61.
 305. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983; 4:473-85.
 306. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982; 128:492-7.
 307. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.*

- 1998; 160:2418-24.
308. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonography to the prostate [in Japanese]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1968; 59:273–279
309. Wilson T, Torrey R. Open versus robotic-assisted radical prostatectomy: which is better? *Curr Opin Urol*. 2011; 21:200-5.
310. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol*. 2008; 54:982-92.
311. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, et al. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2013; 34:935-45.
312. Xu J, Zheng SL, Komiya A, et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet*. 2002; 32:321-5.
313. Ying Zhang M.S., Andrew Glass M.D., Nicole Bennett, et al. Long-term outcomes after radical prostatectomy performed in a community-based health maintenance organization. *Cancer*. 2004; 100:300-7.
314. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol*. 2009; 55:87-99.
315. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev*. 2001; 22:184-204.
316. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003; 97:1894-903.
317. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152:1850-7.