

Joanna Juszczyńska<sup>1</sup>, Anna Brzozowska<sup>2</sup>,  
Maria Mazurkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radioterapii Centrum Onkologii  
Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Onkologii Uniwersytet  
Medyczny w Lublinie

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:

Joanna Juszczyńska  
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii  
Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
e-mail: joanna.juszczyńska@gmail.com

Received: 31.05.2012

Accepted: 15.06.2012

Published: 28.06.2012

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 3123/2464

Tables Tabele 2

Figures Ryciny 1

References Piśmiennictwo 43

## Modern treatment methods in low-risk prostate cancer

### Współczesne metody leczenia raka gruczołu krokowego o niskim ryzyku

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

Prostatic cancer is a heterogeneous condition. As the screening tests are becoming increasingly available, there may be seen an increase in the incidence of early forms of prostatic cancer. The stratification of the progression risk relies on the classification proposed by d'Amico that takes into consideration the clinical stage of advancement, the level of prostate-specific antigen PSA as well as the histopathological assessment according to Gleason scale. The absence of randomized studies concerning the group of patients with a favorable profile of prostatic cancer is the source of many controversies associated with the selection of a suitable therapeutic option that would be both effective and a warranty of good quality of life for the patient.

In the study herein we present contemporary methods of the treatment of persons with prostatic cancer with a low progression risk, both established ones such as surgical treatment and teletherapy, and the less known such as proton therapy, stereotactic radiotherapy, cryosurgery, high-intensity focused ultrasound waves. In the discussion of respective methods, attention has been drawn to both their merits and their setbacks related to the toxicity of the treatment.

**Key words:** prostate cancer, low-risk, radiotherapy, proton therapy, surgery, cryotherapy

#### Streszczenie

Rak gruczołu krokowego jest heterogenną jednostką chorobową. W związku ze zwiększającą się dostępnością badań przesiewowych odnotowuje się wzrost zachorowalności na wczesne postacie raka gruczołu krokowego. Stratyfikacja ryzyka progresji opiera się na klasyfikacji zaproponowanej przez d'Amico, uwzględniającej stopień klinicznego zaawansowania, poziom swoistego antygenu sterczowego PSA oraz ocenę histopatologiczną według skali Gleasona. Brak randomizowanych badań dotyczących grupy chorych z korzystnym profilem raka gruczołu krokowego jest powodem licznych kontrowersji związanych z wyborem odpowiedniej formy terapii, skutecznej i zapewniającej dobrą jakość życia.

W niniejszej pracy przedstawiono współczesne metody leczenia chorych z rakiem gruczołu krokowego o niskim ryzyku progresji, zarówno te uznane, jak leczenie operacyjne i teleradioterapia, jak i mniej rozpowszechnione: protonoterapia, radioterapia stereotaktyczna, kriochirurgia, skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu. Omawiając poszczególne metody zwrócono uwagę na ich zalety jak również wady związane z toksycznością leczenia.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, niskiego ryzyka, radioterapia, protonoterapia, leczenie chirurgiczne, krioterapia

## INTRODUCTION

The popularization of the assay of the prostate-specific antigen (PSA) serum level has had the effect of a dynamic and stable growth in the figures of the detected cases of prostate cancer (PC) at early stages of advancement.

In contrast to most neoplastic diseases, PC is a neoplasm that undergoes a prolonged, several-years of development and predominantly affects men at an elderly age, often suffering from multiple concomitant conditions [1]. Its slow-paced and asymptomatic course contributes to its low detection rate. As autopsy has shown, 60-70% of men who died at an elderly age for non-neoplastic reasons had PC confirmed by means of a histopathological examination [2].

There are two basic methods of the treatment of patients with PC: surgical treatment and radiotherapy. Furthermore, for some patients at an elderly age suffering from numerous concomitant diseases, there is the method of close observation. A minor risk of the progression in patients with PC at early advancement stage, possible complications upon the treatment applied as well as the absence of randomized studies of the subjects with PC of low and very of low progression risk engenders much controversy on the subject of management options in this group of patients [2, 3, 4].

In the study herein, such therapeutic means are presented that are either fundamental or less common (cryotherapy, high-intensity focused ultrasound) HIFU) in patients with PC at early advancement stages.

## EVALUATION OF THE PROGRESSION RISK IN PATIENTS WITH PC

Prostatic cancer is a heterogeneous condition and one of the criteria of the choice of the optimal treatment regime is the evaluation of progression risk. Most of the studies performed that aimed at the evaluation of the advancement stage of the disease and the risk of biochemical recurrence were based on the determination of the PSA level, local advancement stage and histopathological advancement grade on the Gleason scale [5]. Of potential prognostic relevance are also the time until double value, PSA increase rate [6, 7] or perineural infiltration [8]. Also showing promise are the results of studies with the use of the technique of micromatrix for mRNA and micro-RNA that facilitate a superior understanding of the role of molecular biomarkers in the development of PC [9].

One of the methods considered more established and renowned in daily practice is the classification proposed by d'Amico et al. that aims at forecasting of the pathological advancement grade during the procedure of radical prostatectomy as well as the neoplasm progression risk following treatment, based on the evaluation of the advancement of clinical grade, the level of prostate-specific antigen PSA as well as the histopathological grading according to the Gleason scale [10]. The following groups may be distinguished: with a low, intermediate and

## WSTĘP

Upowszechnienie oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA - *prostate-specific antigen*) w surowicy wpłynęło na dynamiczny i stały wzrost liczby wykrytych przypadków raka gruczołu krokowego (RGK) we wczesnych stopniach zaawansowania.

W przeciwieństwie do większości chorób nowotworowych, RGK jest nowotworem o najczęściej długim, wieloletnim okresie rozwoju i w większości przypadków dotyczy mężczyzn w podeszłym wieku, często z wieloma współistniejącymi schorzeniami [1]. Jego powolny i przeważnie bezobjawowy przebieg powoduje, że często rak ten jest nierozpoznawany. Jak wykazały badania autopsyjne, wśród 60-70% mężczyzn zmarłych w podeszłym wieku z przyczyn pozanowotworowych, histopatologicznie potwierdzona została obecność RGK [2].

Istnieją dwie podstawowe metody leczenia chorych na RGK: leczenie operacyjne i radioterapia. Ponadto dla części chorych w podeszłym wieku z licznymi chorobami towarzyszącymi opcją pozostaje ścisła obserwacja. Niewielkie ryzyko progresji u chorych na RGK we wczesnym stopniu zaawansowania, możliwość powikłań po zastosowanym leczeniu oraz brak badań randomizowanych obejmujących chorych na RGK niskiego i bardzo niskiego ryzyka progresji powoduje, iż nadal istnieje bardzo wiele kontrowersji dotyczących metod postępowania w tej grupie chorych [2, 3, 4].

W pracy tej przedstawiono opis zarówno podstawowych, jak i mniej rozpowszechnionych możliwości terapeutycznych (krioterapia, skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu HIFU) u chorych na RGK we wczesnych stopniach zaawansowania.

## OCENA RYZYKA PROGRESJI U CHORYCH NA RGK

Rak prostaty stanowi zróżnicowaną jednostkę chorobową, a jednym z kryteriów wyboru optymalnego schematu leczenia jest ocena ryzyka progresji. Większość przeprowadzonych badań mających na celu ocenę zaawansowania choroby i ryzyka wznowy biochemicznej opierało się na oznaczeniu poziomu PSA, zaawansowaniu miejscowym i stopniu zaawansowania histopatologicznego w skali Gleasona [5]. Potencjalnymi ocenianymi w licznych badaniach czynnikami prognostycznymi są także czas podwojenia, szybkość narastania PSA [6, 7] czy naciekanie okołonerwowe [8]. Obiecujące są także wyniki badań z zastosowaniem techniki mikromacierzy dla mRNA i micro-RNA umożliwiające lepsze zrozumienie roli biomarkerów molekularnych w rozwoju RGK [9].

Jedną z bardziej znanych i uznanych w codziennej praktyce jest klasyfikacja zaproponowana przez d'Amico i wsp., mająca na celu przewidywanie patologicznego stopnia zaawansowania przy zabiegu prostatektomii radykalnej oraz ryzyka progresji nowotworu po leczeniu, oparta na ocenie stopnia zaawansowania klinicznego, poziomu swoistego antygenu sterczowego PSA oraz ocenie histopatologicznej w skali Gleasona [10]. Wyróżnia się grupy o niskim, pośrednim oraz wysokim ryzyku progresji. Kryteria Epsteina i wsp. z kolei wyodrębniają

high progression risk. The criteria put forth by Epstein et al. serve to further differentiate two subgroups within the group of low risk: of very low and of low risk, assuming small volume and low histopathological grade of the disease advancement at surgery [11]. The first subgroup of very low risk comprises patients at a clinical advancement stage T1c, with a rate according to the scale of Gleason below or equal to 6 points, the level of PSA below 10 ng/mL, with the presence of less than 3 positive sections obtained by core biopsy that do not exceed 50% of the section and the density of PSA below 0,15 ng/mL/g. The patients at a clinical advancement stage T1-T2a, with a rate according to the scale of Gleason lower than or equal to 6 points and the level of PSA below 10 ng/mL constitute a subgroup with a low progression risk. The classification above, as well as the percentage of respective diagnoses *de novo* are provided in tab. 1 [10,11,12,13,14].

w grupie niskiego ryzyka dwie dodatkowe podgrupy: bardzo niskiego i niskiego ryzyka, przewidując małą objętość i niski stopień histologicznego zaawansowania nowotworu w momencie leczenia chirurgicznego [11]. Do pierwszej podgrupy bardzo niskiego ryzyka należą chorzy w klinicznym stopniu zaawansowania T1c, z oceną w skali Gleasona poniżej lub równą 6 punktom, poziomem PSA poniżej 10 ng/mL, z obecnością mniej niż 3 dodatnich wycinków w biopsji rdzeniowej, które nie przekraczają 50% objętości wycinka oraz gęstości PSA poniżej 0,15 ng/mL/g. Chorzy w klinicznym stopniu zaawansowania T1-T2a, z oceną w skali Gleasona niższą lub równą 6 punktom i poziomem PSA poniżej 10 ng/mL stanowią podgrupę o niskim ryzyku progresji. Klasyfikację powyższą, a także procentowy udział poszczególnych rozpoznań *de novo* prezentuje tab. 1 [10,11,12,13,14].

**Tab. 1.** Profile progression risk prostatic cancer

Risk profile	Criteria	Percentage of incident cases
Very low	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1c</li> <li>- malignancy grade according to Gleason &lt; 6</li> <li>- the level of PSA &lt; 10 ng/mL</li> <li>- positive sections on core biopsy &lt; 3</li> <li>- &lt; 50 % of section volume</li> <li>- The density of PSA &lt; 0,15 ng/mL/g</li> </ul>	35
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1-T2a</li> <li>- malignancy grade according to Gleason 2-6</li> <li>- the level of PSA &lt; 10 ng/mL</li> </ul>	
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T2b-T2c or</li> <li>- malignancy grade according to Gleason = 7 or</li> <li>- the level of PSA 10-20 ng/mL</li> </ul>	33
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3a lub</li> <li>- malignancy grade according to Gleason 8-10 or</li> <li>- the level of PSA &gt; 20 ng/mL</li> </ul>	32

**Tab. 1.** Profile ryzyka progresji raka gruczołu krokowego

Profil ryzyka	Kryteria	Procentowy udział nowo zdiagnozowanych przypadków
Bardzo niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1c</li> <li>- stopień złośliwości wg Gleasona &lt; 6</li> <li>- poziom PSA &lt; 10 ng/mL</li> <li>- dodatnie wycinki w biopsji rdzeniowej &lt; 3</li> <li>- &lt; 50 % objętości wycinka</li> <li>- gęstość PSA &lt; 0,15 ng/mL/g</li> </ul>	35
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1-T2a</li> <li>- stopień złośliwości wg Gleasona 2- 6</li> <li>- poziom PSA &lt; 10 ng/mL</li> </ul>	
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T2b-T2c lub</li> <li>- stopień złośliwości wg Gleasona = 7 lub</li> <li>- poziom PSA 10-20 ng/mL</li> </ul>	33
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3a lub</li> <li>- stopień złośliwości wg Gleasona 8-10 lub</li> <li>- poziom PSA &gt; 20 ng/mL</li> </ul>	32

## PROSTATECTOMY

The scope of radical prostatectomy comprises the resection of the entire prostate, from the urethra to the bladder, completed by the resection of the seminal vesicles with a suitable surgical margin, with the preservation of the function of urine retention and, if possible, erection. Over the course of the procedure, there is the possibility of bilateral removal of pelvic lymphatic nodes. In patients suffering from a cancer with a low progression risk ( $T < 2a$ , Gleason  $< 6$ , PSA  $< 10$  ng/mL) extended lymphadenectomy is not recommended as is the additional removal of common iliac nodes or within the area of aortal bifurcation [15]. There are two open methods available: radical retropubic prostatectomy (RRP) and transperineal prostatectomy, as well as less invasive techniques such as laparoscopic radical prostatectomy – LRP and radical prostatectomy aided by means of a robot (robot-assisted radical prostatectomy – RALP) [2, 16, 17].

The undoubted advantage of the procedure is the possibility of a scrupulous assessment of the advancement grade of cancer, both clinical and histopathological. It has been demonstrated that in approximately 15% of surgically treated patients extracapsular infiltration is present despite their previous qualification to a group with a low advancement stage. Furthermore, in approximately 30% of patients, the postoperative histopathological outcome indicates a higher Gleason grade than the one initially evaluated in biopsy [18].

## RADIOTHERAPY. TELERADIOTHERAPY

Teleradiotherapy (radiation by means of external waves) is implemented on the basis of pelvic computer tomography, commonly in conjunction with the magnetic resonance of the pelvis that allows to image the capsule of the prostate with precision by means of novel treatment planning systems set to reach a conformal and homogeneous dose distribution. The treatment duration spans approx. 7 weeks on conventional fractioning by 2 Gy. In PC of low risk the volume of radiation comprises the prostate gland (clinical target volume CTV) with the planning target volume (PTV) adjusted to the standards of the unit [19, 20]. The dose is determined in line with the guidelines from the reports ICRU 50 and 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements) in a given reference point within the planned target.

In case of the application of the Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) technique, of relevance are also the guidelines in the ICRU 83. The advantage of the technique is the possibility of obtaining a dose distribution with a higher index of conformality (ratio of the area comprised within the reference isodose and the target) allowing for the protection of critical organs (rectum, bladder) and dose escalation.

Arc therapies involving Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) allow to reduce the time of the therapeutic session and ensure an even higher index of con-

## PROSTATEKTOMIA

Zakres radykalnej prostatektomii obejmuje usunięcie całego gruczołu krokowego, pomiędzy cewką i pęcherzem moczowym, uzupełnione o resekcję pęcherzyków nasennych z odpowiednim marginesem chirurgicznym, przy jednoczesnym zachowaniu funkcji trzymania moczu i o ile możliwe wzrodu. W trakcie zabiegu istnieje możliwość obustronnego usunięcia węzłów chłonnych miedniczych. U chorych z rakiem o niskim ryzyku progresji ( $T < 2a$ , Gleason  $< 6$ , PSA  $< 10$  ng/mL) nie zaleca się wykonywania rozszerzonej limfadenektomii i usuwania dodatkowo węzłów biodrowych wspólnych i okolicy rozwidlenia aorty [15]. Dostępne są dwie metody otwarte: radykalna załonowa prostatektomia (radical retropubic prostatectomy – RRP) i przezkroczoza prostatektomia, a także mniej inwazyjne techniki takie jak radykalna prostatektomia laparoskopowa (laparoscopic radical prostatectomy – LRP) i radykalna prostatektomia za pomocą robota (robot-assisted radical prostatectomy – RALP) [2, 16, 17].

Niewątpliwą zaletą zabiegu jest możliwość dokładnej oceny stopnia zaawansowania raka, zarówno klinicznego jak i histopatologicznego. Udowodniono, iż u blisko 15% operowanych potwierdzone zostało naciekanie pozatorebkowe mimo wcześniejszego zakwalifikowania ich do grupy o niskim zaawansowaniu. Ponadto u około 30% pacjentów, pooperacyjny wynik histopatologiczny zawiera wyższy wskaźnik Gleasona aniżeli oceniony początkowo w biopsji [18].

## RADIOTERAPIA. TELERADIOTERAPIA

Teleradioterapia (napromienianie za pomocą wiązek zewnętrznych) jest realizowana w oparciu o tomografię komputerową miednicy, często z fuzją z badaniem rezonansu magnetycznego miednicy, który pozwala na dokładne obrazowanie torebki stercza, z użyciem nowoczesnych systemów planowania leczenia, pozwalających na osiągnięcie konformalnego i jednorodnego rozkładu dawki. Czas leczenia wynosi ok. 7 tyg. przy frakcjonowaniu konwencjonalnym po 2 Gy. W RGK niskiego ryzyka objętość napromieniana obejmuje gruczoł krokowy (obszar tarczowy CTV - *clinical target volume*) z dostosowanym w zależności od używanego w ośrodku systemu kontroli jakości marginesem (PTV - *planning target volume*) [19, 20]. Dawka specyfikowana jest zgodnie z wytycznymi raportów ICRU 50 i 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements) w wyznaczonym punkcie referencyjnym w obszarze tarczowym.

W przypadku stosowania techniki modulacji intensywności wiązki (IMRT – *Intensity Modulated Radiation Therapy*) obowiązują również wytyczne raportu ICRU 83. Zaletą techniki jest możliwość uzyskania rozkładu dawki o wyższym indeksie konformalności (stosunek objętości obszaru zawartego w izodozie referencyjnej do obszaru tarczowego), co umożliwi ochronę organów krytycznych (odbytnica, pęcherz) i eskalację dawki.

Terapie łukowe z kolei polegające na objętościowej modulacji intensywności wiązki (VMAT – *Volumetric Modulated Arc Therapy*) pozwalają na skrócenie czasu



formality. Adaptive radiotherapy and Image Guided Radiation Therapy (IGR) facilitate the adjustment of the dose distribution to the changes in organ location within the radiated area that are due to the differences in the filling of the bladder and rectum. An important element that enables the application of the IGRT technique is the implantation of golden markers that serve to accurately localize prostate gland upon radiotherapy and decrease topographic errors associated with the internal displacement of the prostate gland depending on the filling of the bladder and rectum [21].

Hypofraction stereotactic radiotherapy the application of which is justified by the radiobiological properties of the prostatic cancer that uses devices such as CyberKnife, is a promising method ever of greater use in the treatment prostatic cancer with a low progression risk. Sample fractioning regimes involve 5 fractions of 7,25 – 7,5 Gy [22]. There are many reports concerning the use of hypofraction radiotherapy in the treatment of PC [23,24,25]. Promising results are also achieved by means of hypofraction radiotherapy deployed in patients with a low risk of progression wherein the total dose of 45 Gy is administered once weekly in 9 fractions and the patients showed good tolerance and the level of toxicity did not differ from radiotherapy [26].

## PROTON THERAPY AND HEAVY-ION THERAPY

Currently, radiotherapy by means of protons and heavy ions is being developed that allows to administer a high dose with high precision within an organ of interest while critical organs are spared.

The proton beam deposits most of its energy on the relatively short part of its trajectory called the Bragg peak, beyond which the dose drops dramatically. The depth where the Bragg peak may be seen depends on the energy of the proton beam. In clinical practice, the proton beams used differ in terms of their energy in order to flatten the Bragg peak so that the entire planning target value falls within the radiation field. An accurate localization of the Bragg peak means that the dose distribution predominantly depends on the non-homogeneities encountered by the proton beam. In case of accurately determined depth of the planning target value there may exist dosimetric inaccuracies on the distal edge of the flattened Bragg peak. The problem becomes more complex in PC therapy with the daily Shift in the location of the prostate gland. Daily visual inspection allows for the adjustment of the isocentre. The adjustment of the flattened Bragg peak is too complex a task to be performed on a daily basis. Furthermore, isocentre shift may result in the change of the depth of the radiological planning target volume (associated with a difference in tissue density along the trajectory of the proton beam as opposed to the initial plan) that is caused by the dislocation of the prostate gland with respect to bone structures. Clinical and dosimetric data are required in order to assess the superiority of the favorable proton beam

seansu terapeutycznego i zapewniają jeszcze wyższy indeks konformalności. Radioterapia adaptatywna i radioterapia kontrolowana obrazem (IGRT – *Image Guided Radiation Therapy*) pozwalają na dostosowanie rozkładu dawki do zmian w położeniu narządów w obszarze napromienianym, związanych z różnicami w wypełnieniu pęcherza moczowego i odbytnicy. Ważnym elementem umożliwiającym stosowanie techniki IGRT jest wszczepienie złotych znaczników, które pozwalają na dokładną lokalizację gruczołu krokowego w trakcie radioterapii i zmniejszają błędy geograficzne związane z wewnętrznym przemieszczeniem gruczołu krokowego w zależności od wypełnienia pęcherza i odbytnicy [21].

Hypofrakcjonowana radioterapia stereotaktyczna, która ma uzasadnienie w radiobiologicznych właściwościach komórek raka prostaty, wykorzystująca takie urządzenie jak CyberKnife, jest obiecującą metodą coraz częściej wykorzystywaną do leczenia raków prostaty o niskim ryzyku progresji. Przykładowe schematy frakcjonowania obejmują 5 frakcji po 7,25 – 7,5 Gy [22]. Istnieje wiele doniesień o zastosowaniu hypofrakcjonowanej radioterapii w leczeniu RGK [23,24,25]. Obiecujące wyniki ma również hypofrakcjonowana radioterapia stosowana u chorych z niskim ryzykiem progresji, gdzie dawka całkowita 45 Gy podawana raz w tygodniu w 9 frakcjach była dobrze tolerowana a poziom toksyczności nie różnił się od radioterapii konwencjonalnej [26].

## PROTONOTERAPIA I TERAPIA WYKORZYSTUJĄCA JONY CIĘŻKIE

Obecnie rozwija się radioterapia z użyciem protonów i jonów ciężkich, która ze względu na właściwości cząstek ma na celu precyzyjne podanie wysokiej dawki w obszarze zainteresowania ze znacznym oszczędzeniem organów krytycznych.

Wiązka protonowa deponuje większość swojej energii na relatywnie krótkim końcowym odcinku przebytej drogi nazywanym pikiem Bragga, po którym dawka gwałtownie spada. Głębokość na której obserwujemy pik Bragga zależy od energii wiązki protonowej. W praktyce klinicznej stosowane są wiązki protonowe o różnych energiach w celu spłaszczenia piku Bragga tak, aby cały obszar tarczowy znalazł się w obszarze napromienianym. Dokładne zlokalizowanie piku Bragga sprawia, że rozkład dawki w znacznym stopniu zależy od niejednorodności napotykanych na drodze wiązki protonowej. W przypadku dokładnie określonej głębokości obszaru tarczowego istnieją niedokładności dozymetryczne na dystalnej krawędzi spłaszczonego piku Bragga. Problem staje się bardziej złożony przy terapii RGK z występującą dzienną zmiennością położenia gruczołu krokowego. Codzienna kontrola obrazowa pozwala dopasować położenie izocentrum, jednakże dopasowanie głębokości spłaszczonego piku Bragga jest zbyt złożonym zadaniem, aby wykonywać je każdego dnia. Poza tym przesunięcia izocentrum mogą generować zmiany głębokości radiologicznej obszaru tarczowego (związanej z inną gęstością tkanek na drodze wiązki protonowej niż w pierwotnym planie)

profile over the changes mentioned as reflected in the different locations within the planning target value that affect dose distribution [27]. There are no randomized prospective studies that would unequivocally confirm the superiority of the said Technologies in the treatment of PC over teleradiotherapy with the use of photon beams and the IMRT technique that enable the achievement of 90% 10 year survival specific for PC of low risk with the concomitant bladder and rectum complications of the 3 and 4 stages falling within the margin of 2-3%. [27, 28,29].

Heavy ions such as carbon, silica and argon ions are characterized by a similar beam profile with a characteristic dose depositing on a determined depth referred to as Bragg peak as is the case with protons. Cell impairment caused by carbon ions differ significantly from that exerted by either protons or photons. The reason behind it is the markedly higher ionization described as the coefficient of the linear energy transfer LET. Carbon ions lethally destroy neoplastic cells by the direct rupture of the double DNA helix, even those that remain in hypoxia, resistant to the effect of the particles with a low LET. The Heavy ions characteristics specified entourage their do application in clinical practice along with hypofraction regimes. For the sake of the study of the II phase the doses of 63 GyE (dose equivalent) were used or 66 GyE in 20 fractions as well as 57,6 GyE in 16 fractions. 5 year total survival rate reached 94.5 %, for the entire group of patients treated according to the regimes described while 5 year survival without biochemical recurrence - 90,2 %. No toxicity of the 3 grade has been observed, whereas the radiation reaction of the 2 degree within the recital area amounted to 1.9 % and 4.8 % within the area of the urethra. The findings obtained justify the continuation of the research, with the evaluation of a regime of 12 fractions administered over a period of 3 weeks [30].

## BRACHYTHERAPY

Brachytherapy (interstitial radiation) is implemented by means of temporary implants (needles) by means of a high dose rate (HDR) Ir-192 source as well as permanent implants manufactured from the palladium isotope Pd-103 or iodine I-125 (seeds). Both techniques may be used as standalone methods in the treatment of prostatic cancer of low progression risk. The restriction stems from the volume of the prostate gland that should not exceed 50 cm<sup>3</sup> [31]. The potential benefits and adverse effects of the methods mentioned are specified in tab. 2 [32].

będące wynikiem przesunięcia gruczołu krokowego względem struktur kostnych. Potrzebne są badania kliniczne i dozymetryczne, aby ocenić przewagę korzystnego profilu wiązki protonowej nad opisanymi zmianami w położeniu obszaru tarczowego wpływającymi na rozkład dawki [27]. Brak jest obecnie randomizowanych prospektywnych badań, które w jednoznaczny sposób potwierdziłyby przewagę tych technologii w leczenia RGK nad teleradioterapią z wykorzystaniem wiązek fotonowych i techniki IMRT, które umożliwiają uzyskanie 90% 10-letniego przeżycia swoistego dla RGK niskiego ryzyka przy powikłaniach 3 i 4 stopnia ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy nieprzekraczających 2-3%. [27,28,29].

Jony ciężkie takie jak jony węgla, krzemu, argonu cechuje podobny profil wiązki z charakterystycznym deponowaniem dawki na określonej głębokości w postaci piku Bragga jak ma to miejsce w przypadku protonów. Uszkodzenia komórek powodowane przez jony węgla różnią się istotnie od wywoływanych przez fotony i protony. Przyczyną tego jest znacząco wyższa gęstość jonizacji określana przez współczynnik liniowego przekazywania energii LPE. Jony węgla poprzez bezpośrednie przerwanie podwójnej helisy DNA powodują letalne uszkodzenia komórek nowotworowych, również tych pozostających w stanie hipoksji, opornych na działanie cząstek o niskim LPE. Opisane właściwości jonów ciężkich zachęcają do stosowania ich w praktyce klinicznej z zastosowaniem schematów hypofrakcjonowania. W badaniach II fazy stosowano dawki 63 GyE (ekwiwalent dawki) lub 66 GyE w 20 frakcjach oraz 57,6 GyE w 16 frakcjach. 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły dla całej grupy chorych leczonych według powyższych schematów 94,5 %, a 5 letnie przeżycia wolne od wznowy biochemicznej 90,2 %. Nie obserwowano toksyczności 3 stopnia, natomiast odczyn popromienny 2 stopnia ze strony odbytnicy wyniósł 1,9 % i 4,8 % ze strony dolnych dróg moczowych. Uzyskane efekty uzasadniły kontynuację badań w których ocenie poddany będzie schemat 12 frakcji podawanych w okresie 3 tygodni [30].

## BRACHYTHERAPIA

Brachyterapia (napromienianie źródłankowe) jest realizowana za pomocą implantów czasowych (igieł) z użyciem źródła irydowego Ir-192 o wysokiej mocy dawki (HDR-*high dose rate*) oraz implantów stałych z izotopów palladu Pd-103 lub jodu I-125 (seeds). Obie techniki mogą być stosowane samodzielnie do leczenia raka gruczołu krokowego niskiego ryzyka progresji. Ograniczeniem jest objętość gruczołu krokowego, która nie powinna przekraczać 50 cm<sup>3</sup> [31]. Potencjalne korzyści i działania niepożądane przytoczonych metod przedstawia tab. 2 [32].

## CRYOSURGERY

Cryosurgery is a form of cryotherapy involving alternating freezing and thawing of the tissue surrounding the probe that results in the destruction of cellular membranes and cell lysis. This method has been applied in the USA and has been approved by the American Society of Urology. It is an alternative to radical prostatectomy in case of patients at a high risk of surgical treatment as well as the second line of treatment in case of radiotherapy failure. Cryosurgery is a method of ablation that may be incorporated to treat the entire volume of prostate gland or, in case of advanced technologies, limited to the focus of the neoplasm. Nowadays, tissues are frozen by means of argon (-187°C) that is replaced with helium meant for tissue heating (67°C) at a faster rate than the previously applied liquid nitrogen. Of use are catheters that serve to heat the urethra and the rectal mucosa as well as the control of the temperature in real time that has reduced the percentage of complications (urine incontinence 2-7%, urethral fistula 2%, inflammatory reaction of the rectal mucosa 2,5%) [32]. Extensive data concerning cryosurgery as a method of treatment of prostatic cancer derive from the register Cryo On-Line Database (COLD). The data base contains data concerning 5853 patients treated by means of cryoablation over the years 1997 - 2007, out of which 1160 patients subjected to focused cryosurgery in view of the early disease advancement stage. The percentage of patients without biochemical recurrence throughout 3 year observation amounted 75.7% and resembled the percentage in the group treated by means of cryoablation in the entire volume of the prostate gland in case of localized cancers with a less favorable profile [33, 34].

## HIFU

*(high intensity focused ultrasound)*

The HIFU method consists in the generation of thermal necrosis in the cells of prostatic cancer. A focused ultrasound beam with a suitably high energy causes a dynamic rise in temperature of the order of 80-90°C within 2-3 seconds. At the border of the radiation area and the healthy tissue a large temperature gradient occurs, as reflected by a delineation line upon histopathological examination. The size of the necrotic area depends on the time of radiation and increases from the area of the focus of the beam towards the nozzle. The procedures may be repeated without running the risk of the disruption of healthy tissues as the tissue at the inlet and outlet locations of the beam remain unaltered. Warmuth et al. analyzed all the data available so far that are derived from non-randomized prospective studies. They found that following 5 and 7 years of observation the percentages of the patients without biochemical recurrence reached 45-84% and 69%, respectively [35]. The evaluation of the efficacy of HIFU requires, however, further randomized prospective studies [33, 36].

## KRIOCHIRURGIA

Kriochirurgia jest formą krioterapii polegającą na przemiennym zamrożeniu i rozmrożeniu tkanki otaczającej wprowadzoną sondę, co doprowadza do uszkodzenia błon komórkowych i lizy komórek. Znalazła ona zastosowanie w leczeniu wczesnych postaci raka gruczołu krokowego szczególnie w Stanach Zjednoczonych i została zaakceptowana przez Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne. Stanowi ona alternatywę dla radykalnej prostatektomii w przypadku pacjentów obciążonych dużym ryzykiem leczenia operacyjnego oraz drugą linię leczenia w przypadku niepowodzenia radioterapii. Kriochirurgia jest metodą terapii ablacyjnej, która może dotyczyć całej objętości gruczołu krokowego lub w przypadku zaawansowanych technologii ograniczoną do ogniska nowotworu. Obecnie zamrożenia tkanek osiąga się za pomocą argonu (-187°C), który ulega szybszej wymianie na hel służący do ogrzania tkanki (67°C) niż poprzednio stosowany ciekły azot. Stosuje się cewniki służące do ogrzania cewki moczowej i błony śluzowej odbytnicy oraz monitorowanie temperatury w czasie rzeczywistym, co zmniejszyło odsetek powikłań (nietrzymanie moczu 2-7%, przetoki cewki moczowej do 2%, odczyn zapalny błony śluzowej odbytnicy 2,5%) [32]. Obszerne dane dotyczące kriochirurgii jako metody leczenia raka gruczołu krokowego pochodzą z rejestru Cryo On-Line Database (COLD). Baza zawiera dane dotyczące 5853 chorych leczonych za pomocą krioabłacji w latach 1997 - 2007, z tego u 1160 chorych zastosowano metodę ogniskowej kriochirurgii biorąc pod uwagę wczesny stopień zaawansowania. Odsetek chorych bez wznowy biochemicznej w 3-letnim okresie obserwacji wyniósł 75,7% i był podobny jak w grupie leczonej za pomocą krioabłacji całej objętości gruczołu krokowego w przypadku zlokalizowanych raków o mniej korzystnym profilu [33, 34].

## HIFU

*(ang. high intensity focused ultrasound, skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu)*

Metoda HIFU opiera się na wywołaniu martwicy termicznej w komórkach raka gruczołu krokowego. Skoncentrowana wiązka ultradźwięków o odpowiednio wysokiej energii wywołuje dynamiczny wzrost temperatury rzędu 80-90°C w ciągu 2-3 sekund. Na pograniczu obszaru napromieniania i tkanki zdrowej wytwarza się duży gradient temperatur, który w badaniu histopatologicznym odzwierciedla linia demarkacyjna. Wielkość obszaru martwicy zależy od czasu trwania napromieniania i postępuje od miejsca skupienia wiązki w kierunku głowy. Zabiegi można powtarzać, nie zwiększając ryzyka uszkodzenia zdrowych tkanek, ponieważ tkanki na drodze wejścia i wyjścia wiązki pozostają niezmiennione. Warmuth i wsp. przeanalizowali dotychczas dostępne dane z nierandomizowanych prospektywnych badań. Wykazali oni, iż po 5 i 7 latach obserwacji odsetki chorych bez wznowy biochemicznej sięgały odpowiednio 45-84% i 69% [35]. Ocena skuteczności HIFU wymaga jednak jeszcze przeprowadzenia prospektywnych randomizowanych badań [33, 36].



## HORMONAL THERAPY

European and American guidelines (European Society of Urology, Polish Society of Urology, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) do not recommend the application of hormonal therapy in case of *de novo* diagnosed early cancers of the prostate gland. The RTOG 9408 study analyzing the efficacy of a short-term androgen deprivation therapy (gonadoliberin analogue – a LHRH and androgen) applied for 4 months – 2 months prior to and during radiotherapy, failed to demonstrate any statistically significant benefits with respect to 10 year total survival and deaths specific for prostatic cancer. There are no clinical, therefore, for the application of hormonal therapy in this group of patients at this stage of the disease [2, 12, 37, 38].

## PATIENT OBSERVATION

Pursuant to the increasing availability of screening tests based on the determination of the level of PSA and the performance of multi-core prostatic biopsies, the incidence of prostate gland cancer restricted to the organ, small and well-differentiated in histological terms is on the rise. The data suggests that many men with cancer limited to the prostate gland shall not benefit from radical treatment. In order to reduce dispensable risk and excessive treatment, the so-called. *Overtreatment*, in this subgroup of patients, conservative strategies of watchful waiting and active surveillance have been proposed [2]. Watchful waiting (WW - *watchful waiting*) is a conservative management method sustained until a local or general progression of the disease occurs, whereupon of use are palliative forms of treatment (hormonal therapy, transurethral prostate gland resection in urine flow disorders, radiotherapy of metastases to bones). Active surveillance (AS) is a novel of the conservative treatment of patients with PC and enables active decision-making concerning the immediate discontinuation of the treatment and close observation as well as the introduction of active treatment upon the detection of predetermined threshold values that define the progression of the disease. The implemented forms of therapy are aimed at complete recovery in this case [39].

Hamilton et al. defined the percentage of the cases of use of respective treatments in patients suffering from prostatic cancer of low progression risk depending on age (Fig. 1) [40, 41].

In the studies heretofore none of the methods have proven superior. Kupelian et al. have assessed the efficacy of the treatment in 2991 patients. In 35% radical prostatectomy was applied, in 16 % teleradiotherapy with a dose below 72 Gy, in 10 % - teleradiotherapy with a dose higher than or equal to 72 Gy, in 32% brachytherapy with permanent implants and in 7% the combination of the above mentioned brachytherapy with teleradiotherapy. The objective of the study was to assess the time until biochemical recurrence. The absence of significant differences between the methods used has been

## HORMONOTERAPIA

Europejskie i amerykańskie wytyczne (Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Polskiego Towarzystwa Urologicznego, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) nie zalecają stosowania hormonoterapii w przypadku zdiagnozowanych *de novo* wczesnych raków gruczołu krokowego. Badanie RTOG 9408 oceniające skuteczność krótkoterminowej blokady androgenowej (analog gonadoliberyny – a LHRH i androgen) stosowanej przez okres 4 miesięcy – 2 miesiące przed i w trakcie radioterapii, nie wykazało istotnych statystycznie korzyści w odniesieniu do 10-letnich całkowitych przeżyć oraz zgonów swoistych dla raka gruczołu krokowego. Nie ma zatem obecnie klinicznych przesłanek do stosowania hormonoterapii w tej grupie pacjentów w momencie rozpoznania choroby [2, 12, 37, 38].

## OBSERWACJA CHORYCH

W związku z rosnącą dostępnością badań przesiewowych opartych na oznaczeniu poziomu PSA i wykonywaniu wielordzeniowych biopsji stercza wzrasta odsetek rozpoznawanych ograniczonych do narządu, niewielkich i dobrze zróżnicowanych histologicznie raków gruczołu krokowego. Dane te sugerują, że wielu mężczyzn z ograniczonym do narządu rakiem prostaty nie odniesie korzyści z radykalnego leczenia. Dla zmniejszenia ryzyka niepotrzebnego i nadmiernego leczenia tzw. *overtreatment* w tej podgrupie chorych zaproponowane zostały zachowawcze strategie bacznej obserwacji i aktywnego nadzoru [2]. Baczna obserwacja (WW - *watchful waiting*) jest zachowawczą metodą postępowania do momentu miejscowej lub uogólnionej progresji choroby, kiedy to zastosowanie znajdują paliatywne formy leczenia (hormonoterapia, przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego w zaburzeniach odpływu moczu, radioterapia przerzutów do kości). Aktywny nadzór (AS – *active surveillance*) to nowsza formuła zachowawczego leczenia chorych z RGK i oznacza aktywne podejmowanie decyzji o odsunięciu natychmiastowego leczenia i dokładnej obserwacji oraz wprowadzenie aktywnego leczenia przy stwierdzeniu uprzednio określonych wartości progowych, które definiują progresję choroby. Stosowane formy terapii zmierzają w tym przypadku do całkowitego wyleczenia [39].

Hamilton i wsp. określili procentowy udział poszczególnych terapii w leczeniu pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka progresji w zależności od wieku (ryc. 1) [40, 41].

W dotychczasowych badaniach nie wykazano przewagi żadnej z metod. Kupelian i wsp. ocenili w swojej pracy skuteczność leczenia 2991 pacjentów. U 35% z badanych zastosowano radykalną prostatektomię, u 16 % teleradioterapię z dawką poniżej 72 Gy, u 10 % teleradioterapię z dawką wyższą lub równą 72 Gy, u 32% brachyterapię z wykorzystaniem implantów stałych i u 7% skojarzenie powyższej metody brachyterapii z teleradioterapią. Celem badania była ocena czasu do wznowy biochemicznej. Brak istotnych różnic między stosowanymi metodami został wykazany zarówno dla całej grupy jak i dla



demonstrated both for the entire group and for the isolated subgroup with a favorable profile (T1-T2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason < 6) upon the exclusion from the analysis of patients radiated with doses below 72 Gy. Time until biochemical recurrence was significantly shorter in case of the application of teleradiotherapy in a dose below 72 Gy and failed to improve despite the application of hormonal therapy [37]. D'Amico et al. compared radical prostatectomy and radiotherapy from external fields in a group of patients of low and intermediate progression risk of PC and analyzed upon 8 years the waiting survival time free from biochemical, indicating a marked predominance of the first method (88% vs. 78%). A limitation of this method consisted in the low dose of the radiotherapy applied [42]. That dose escalation is of relevance (70 Gy vs. 78 Gy) has been shown by the clinical study by Pollack et al., as testifying to the unequivocal effect of the size of the total dose on the prolongation of the time until biochemical recurrence [43].

**SUMMARY**

By virtue of the many available methods of the treatment of patients with prostatic cancer of low risk, it is possible to obtain long-term survival. There are, however, many controversies concerning particular methods that address the numerous complications that are oftentimes challenging for the patient to accept despite their high efficacy. The selection of the optimal method in patients with prostatic cancer of low risk may be facilitated in the future the determination of the dynamics of the neoplastic process by means of a suitably chosen panel of markers.

wyodrębnionej podgrupy o korzystnym profilu (T1-T2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason < 6) po wcześniejszym wykluczeniu z analizy pacjentów napromienionych dawkami poniżej 72 Gy. Czas do wznowy biochemicznej był istotnie krótszy w przypadku stosowania teleradioterapii w dawce poniżej 72 Gy i nie ulegał poprawie mimo stosowania hormonoterapii [37]. D'Amico i wsp. z kolei porównując radykalną prostatektomię i radioterapię z pól zewnętrznych w grupie pacjentów niskiego i pośredniego ryzyka progresji RGK ocenili po 8 latach obserwacji czas wolny od wznowy biochemicznej wykazując istotną przewagę pierwszej metody (88% vs. 78%). Pewnym ograniczeniem tego badania była jednak niska dawka zastosowanej radioterapii [42]. Znaczenie bowiem eskalacji dawki (70 Gy vs. 78 Gy) potwierdza badanie kliniczne Pollacka i wsp., wykazujące jednoznacznie wpływ wielkości dawki całkowitej na wydłużenie czasu do wznowy biochemicznej [43].

**PODSUMOWANIE**

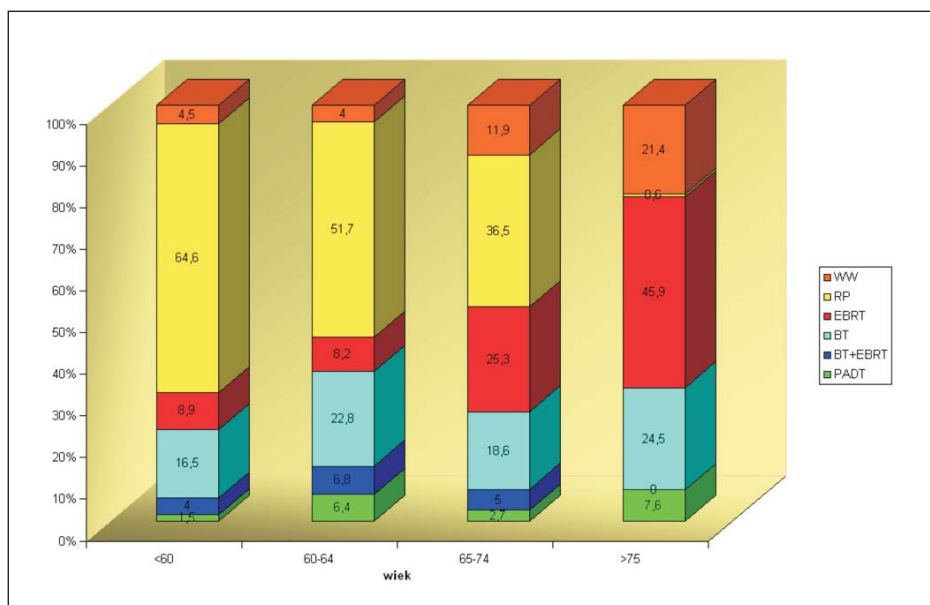
Dzięki wielu dostępnym metodom leczenia chorych na raka gruczołu krokowego niskiego ryzyka, możliwe jest uzyskanie długiego przeżycia chorych. Istnieje jednak wiele kontrowersji dotyczących poszczególnych metod, które mimo wysokiej skuteczności wiążą się z licznymi i często trudnymi do akceptacji przez pacjenta powikłaniami. W wyborze optymalnej metody postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego niskiego ryzyka niewątpliwą pomocą będzie też w przyszłości precyzyjne określenie dynamiki procesu nowotworowego za pomocą odpowiednio dobranego panelu markerów.

**Fig. 1.** Percentage of the cases of the use of a method of treatment depending on the age of the patients with prostatic cancer of low risk

WW - watchful waiting, RP - radical prostatectomy, EBRT - teleradiotherapy, BT - brachytherapy, EBRT+BT - brachytherapy combined with teleradiotherapy, PADT - primary androgen deprivation therapy

**Ryc. 1.** Procentowy udział metod leczenia w zależności od wieku pacjentów z rakiem gruczołu krokowego niskiego ryzyka.

WW - baczna obserwacja, RP - prostatektomia radykalna, EBRT - teleradioterapia, BT - brachyterapia, EBRT+BT - brachyterapia skojarzona z teleradioterapią, PADT - wczesna blokada androgenowa



**Tab. 2.** Benefits and adverse effects of various methods of the treatment prostatic cancer with a low progression risk

Treatment	Benefits	Adverse effects
Active surveillance/ watchful waiting	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avoidance of the treatment not significant in view of the management of the prostatic cancer</li> <li>No risk of adverse effects resulting from the treatment (surgery, radiotherapy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potential distress on account of the treatment of the diagnosed prostatic cancer</li> <li>Regular examination per rectum and monitoring of the level of PSA as well as periodical biopsies</li> <li>Possible omissions the timing for the commencement of optimal treatment</li> </ul>
Radical prostatectomy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accurate assessment of histopathological advancement grade</li> <li>Allows for a more accurate evaluation upon the determination of the level of PSA</li> <li>Some clinical studies indicative of the reduction in death risk due to prostatic cancer</li> <li>Potential surgery preserving the nerves</li> <li>Accessible results of long-term clinical studies</li> <li>Less frequent polynuria and urinary urgency as well as bowel and colon irritation as opposed to radiotherapy</li> <li>Possible II Line treatment by means of radiotherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgical risk (infections, bleeding, general hypersensitivity reaction, etc.)</li> <li>For laparoscopic techniques -/robot-assisted intra-abdominal impairments Or complications due to perineal atelectasis, no results of long-term observation</li> <li>Limited activity in the period of recovery 1-2 weeks</li> <li>Postoperative risk of urine incontinence 5-20%</li> <li>Erectile dysfunction in up to do 50% over 5 years' time, (possible improvement with nerve preservation)</li> <li>Narrowing and stiffening of the bladder cervix 1-3%</li> <li>Lymphocele in retropubic access route</li> <li>Rare: impairment of the rectum</li> </ul>
Teleradiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avoidance of hospitalization and risk associated with surgical treatment</li> <li>Out-of-patient clinic treatment, limited effect on daily life</li> <li>Long-term local monitoring</li> <li>Low risk of urine incontinence 1-2%</li> <li>Urine retention less frequent as opposed to brachytherapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No postoperative pathological evaluation of the advancement stage</li> <li>Duration of the treatment 6 -7 weeks</li> <li>Possible fatigue upon the termination of the treatment</li> <li>Erectile dysfunction in up to do 50% over 5 years' time</li> <li>Post-radiation reaction within intestines and rectum 5-10% (diarrheas, bleedings, painfulness, urinary urgency), usually terminating along with the discontinuation of the treatment</li> <li>Post-radiation reaction within the bladder (polynuria, urinary urgency, distress)</li> <li>Limited options of salvage treatment (of the II line) Or associated with a high risk of complications</li> </ul>
Hypofraction stereotactic radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short-term treatment, improving the quality of life</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No extensive randomized clinical studies</li> </ul>
Brachytherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal surgical risk, one-day procedure</li> <li>Available clinical studies concerning long-term observation</li> <li>Low risk of urine incontinence 1-2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No pathological postoperative evaluation of advancement stage</li> <li>Counterindicated in patients with significant symptoms within urinary passageways</li> <li>Postradiation re action within the bladder (polynuria, urinary urgency, urine retention) more common than with other therapies</li> <li>Erectile functions as frequent as in teleradiotherapy</li> <li>Limited options of salvage treatment (of the II line) or associated with a high risk of complications</li> </ul>
Proton therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration of a high dose within the area of the prostate with a considerable preservation of critical organs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expensive treatment</li> <li>No clinical studies indicative of the superiority of the method</li> <li>Limited access</li> </ul>
Cryotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>One-day treatment in out-patient clinic</li> <li>Possible repeated cryotherapy</li> <li>Local treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No postoperative histopathological diagnosis</li> <li>Adverse effects difficult to treat (fistula and exfoliation of the urethral epithelium, inflammatory reaction of the rectal mucosa), although less frequent along with the development of technology</li> <li>High percentage of erectile dysfunction in case of therapy of the entire prostate gland (90 % over the course of 1 year observation)</li> </ul>

Tab. 2. cd.

Leczenie	Korzyści	Działania niepożądane
HIFU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possible repeated cryotherapy</li> <li>- Local treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necrosis of the coagulated adenoma</li> <li>- Strain urine incontinence (&lt;2%)</li> <li>- Urethrorectal fistula (upon multiple procedures)</li> <li>- Burn of rectal mucosa (none in novel series, initially even in up to 15%).</li> <li>- Urine retention caused by the edema of the prostate gland (always present)</li> <li>- No ejaculation</li> <li>- Infertility</li> <li>- Erectile dysfunctions (28-30%)</li> </ul>

Tab. 2. Korzyści i działania niepożądane metod leczenia raka gruczołu krokowego o niskim ryzyku progresji

Leczenie	Korzyści	Działania niepożądane
Aktywny nadzór/ baczna obserwacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniknięcie leczenia nieistotnego klinicznie raka prostaty</li> <li>- Brak ryzyka działań niepożądanych podjętego leczenia (chirurgii, radioterapii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Potencjalny dyskomfort z powodu nieleczenia zdiagnozowanego raka prostaty</li> <li>- Regularne badanie per rectum i monitorowanie poziomu PSA oraz konieczność okresowych biopsji</li> <li>- Możliwość przeoczenia punktu rozpoczęcia skutecznego leczenia</li> </ul>
Radykalna prostatektomia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokładna ocena histopatologicznego stopnia zaawansowania</li> <li>- Pozwala na dokładniejszą ocenę wznowy przy użyciu oznaczenia poziomu PSA</li> <li>- Część badań klinicznych wskazuje na redukcję ryzyka zgonu swoistego dla raka prostaty</li> <li>- Potencjalnie możliwa operacja oszczędzająca nerwy</li> <li>- Dostępne wyniki badań klinicznych z długim czasem obserwacji</li> <li>- W porównaniu z radioterapią rzadziej obserwowany częstomocz i parcie na mocz oraz podrażnienie jelit i odbytnicy</li> <li>- Możliwe leczenie drugiej linii z użyciem radioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ryzyko operacyjne (infekcje, krwawienie, reakcja na znieczulenie ogólne itp.)</li> <li>- Dla technik laparoskopowych / z użyciem robota ryzyko uszkodzeń śródbrzusznym lub komplikacji związanym z odłą ożrewnowa, obecnie brak wyników długoterminowej obserwacji</li> <li>- Ograniczona aktywność w okresie rekonwalescencji 1-2 tyg.</li> <li>- Pooperacyjne ryzyko nietrzymania moczu 5-20%</li> <li>- Zaburzenia erekcji do 50% w okresie 5 lat, (możliwa poprawa przy oszczędzeniu nerwów)</li> <li>- Zwężenie i usztywnienie szyi pęcherza 1-3 %</li> <li>- Lymphocele przy dostępie załonowym</li> <li>- Rzadko uszkodzenie odbytnicy</li> </ul>
Teleradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniknięcie hospitalizacji i ryzyka związanego z leczeniem operacyjnym</li> <li>- Leczenie ambulatoryjne, ograniczony wpływ na życie codzienne</li> <li>- Obserwowana długoczasowa kontrola miejscowa</li> <li>- Niskie ryzyko nietrzymania moczu 1-2%</li> <li>- Zatrzymanie moczu mniej częste w porównaniu z brachyterapią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak patologicznej pooperacyjnej oceny stopnia zaawansowania</li> <li>- Czas trwania leczenia 6 -7 tyg.</li> <li>- Możliwość wystąpienia zmęczenia po zakończeniu leczenia</li> <li>- Zaburzenia erekcji do 50% w okresie 5 lat</li> <li>- Odczyn popromienny ze strony jelit i odbytnicy 5-10% (biegunki, krwawienia, bolesność, nagłace parcie) z reguły ustępujące po leczeniu</li> <li>- Odczyn popromienny ze strony pęcherza (częstomocz, nagłace parcie, dyskomfort)</li> <li>- Ograniczone możliwości leczenia ratującego (II linii) albo związane z dużym ryzykiem powikłań</li> </ul>
Radioterapia stereotaktyczna hypofrakcjonowana	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krótki okres leczenia, poprawiający jakość życia w trakcie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak dużych randomizowanych badań klinicznych</li> </ul>
Brachyterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimalne ryzyko operacyjne, procedura jednodniowa</li> <li>- Dostępne badania kliniczne o długim czasie obserwacji</li> <li>- Niskie ryzyko nietrzymania moczu 1-2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak patologicznej pooperacyjnej oceny stopnia zaawansowania</li> <li>- Przeciwwskazana u pacjentów z istotnymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych</li> <li>- Odczyn popromienny ze strony pęcherza (częstomocz, nagłace parcie, zatrzymanie moczu) częstszy niż przy pozostałych terapiach</li> <li>- Częstość zaburzeń erekcji jak w teleradioterapii</li> <li>- Ograniczone możliwości leczenia ratującego (II linii) albo związane z dużym ryzykiem powikłań</li> </ul>

Tab. 2. cd.

Leczenie	Korzyści	Działania niepożądane
Terapia protonowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Podanie wysokiej dawki w obszarze prostaty ze znacznym zaoszczędzeniem narządów krytycznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kosztowne leczenie</li> <li>– Brak badań klinicznych dowodzących wyższości metody</li> <li>– Ograniczony dostęp</li> </ul>
Krioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leczenie jednodniowe w warunkach ambulatoryjnych</li> <li>– Możliwość powtórnej krioterapii</li> <li>– Leczenie o charakterze miejscowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak pooperacyjnego rozpoznania histopatologicznego</li> <li>– Działania niepożądane trudne do leczenia (przetoka i złuszczenie nabłonka cewki moczowej, odczyn zapalny śluzówki odbytnicy) aczkolwiek rzadsze wraz z rozwojem techniki</li> <li>– Wysoki odsetek zaburzeń erekcji w przypadku terapii całego gruczołu krokowego (90 % w ciągu 1 roku obserwacji)</li> </ul>
HIFU	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Możliwość powtórnej krioterapii</li> <li>– Leczenie o charakterze miejscowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Martwica skoagulowanego gruczołka</li> <li>– Wysiłkowe nietrzymanie moczu (&lt;2%)</li> <li>– Przetoka cewkowo-odbytnicza (po licznych zabiegach)</li> <li>– Oparzenie błony śluzowej odbytnicy (w najnowszych seriach nie stwierdzono, początkowo nawet do 15%).</li> <li>– Zatrzymanie moczu spowodowane obrzękiem gruczołu krokowego (występuje zawsze)</li> <li>– Brak ejakulacji</li> <li>– Niepłodność</li> <li>– Zaburzenia erekcji (28-30%)</li> </ul>

## References/Piśmiennictwo:

1. **Schroder FH.**: Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localised disease. *Eur J Cancer*. 2001; 37 Suppl. 7: 127-36.
2. **Heidenreich (chairman) A, Bolla M, Joniau S i wsp.**: Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2010. [cytowany 12.03.2012] Dostępne pod adresem URL:<http://www.urotoday.com/prostate-cancer-1014/guidelines-1030.html>.
3. **Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR.** Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1117-23.
4. **Mohler J, Bahnson RR, Boston B et al.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 162-200.
5. **Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI et al.** Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *Eur. Urol*. 2010; 58: 687-700.
6. **Klotz L, Zhang L, Lam A i wsp.**: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126-131.
7. **D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B i wsp.**: Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005; 294: 440-447.
8. **D'Amico AV, Wu Y, Chen MH i wsp.**: Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165: 126-129.
9. **Schaefer A, Jung M, Mollenkopf HJ i wsp.**: Diagnostic and prognostic implications of microRNA profiling in prostate carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 1166-1176.
10. **Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp.**: American Joint Committee on Cancer (AJCC), cancer staging manual. Wyd. 7. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2009.
11. **Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M i wsp.**: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-74.
12. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer v.1.2012. [cytowany 12.03.2012] Dostępny pod adresem URL:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf). Cited 22 February 2012.
13. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i wsp.**: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-74.
14. **M. Shao YH, Albertsen PC, Roberts CB i wsp.**: Risk profiles and treatment patterns among men diagnosed as having prostate cancer and a prostate specific antigen level below 4.0 ng/ml. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1256-61.
15. **Krzakowski M, Dziadziuszko M, Fijuth J i wsp.**: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011, Krzakowski M.(red.), Via Medica Gdańsk 2011; 310-325.



16. **Heidenreich (chairman) A, Bolla M, Joniau S i wsp.:** Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2010. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2011, s. 53-54.
17. **Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA:** Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005; 66: 83-94.
18. **Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM i wsp.:** Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol.* 2001; 165: 851-856.
19. **Feigenberg SJ, Pollack A, Price RA i wsp.:** Prostate. w Chao KS: *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy.* Wyd.2. Lippincott Williams & Wilkins; 2004, s.312.
20. **Khoo VS:** Radiotherapeutic Techniques for Prostate Cancer, Dose Escalation and Brachytherapy. *Clinical Oncology* 2005; 17: 560-571.
21. **Khoo V:** Radiotherapy of prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2011; 47 Suppl. 3: 298-301.
22. **McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN, Collins SP, Kaplan ID:** Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer.* 2011. [cytowany 12.03.2012] Dostępny pod adresem URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26699/full>
23. **Lukka H, Hayter C, Julian J i wsp.:** Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6132.
24. **Yeoh E, Fraser R, McGowan R i wsp.:** Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma Early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 943-955.
25. **Yeoh E, Holloway R, Fraser R. et al.** Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 1072-1083.
26. **Menkarios C, Vigneault E, Brochet N i wsp.:** Toxicity report of once weekly radiation therapy for low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a phase I/II trial. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 112.
27. **Coen JJ, Zietman AL.** Proton radiation for localized prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009; 6: 324-30.
28. **Kagan AR, Schulz RJ.** Proton-beam therapy for prostate cancer. *Cancer J.* 2010; 16: 405-9.
29. **Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D.** Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J.* 2009; 154: 319-24.
30. **Okada T, Kamada T, Tsuji H.** Carbon ion radiotherapy: clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). *J Radiat Res.* 2010; 51: 355-64.
31. **Ash D:** Prostate Cancer w Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron JJ i wsp.: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy* 2002; s. 473.
32. **Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG:** Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clin Interv Aging* 2010; 5: 187-197.
33. **Borofsky MS, Ito T, Rosenkrantz AB i wsp.:** Focal therapy for prostate cancer - where are we in 2011? *Ther Adv Urol.* 2011; 3:183-92.
34. **Ward JF, Jones JS.** Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int.* 2011 Oct 28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10578.x. [Epub ahead of print]
35. **Warmuth M, Johansson T, Mad P.** Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 58: 803-15.
36. **Azzouz H, de la Rosette JJMCH.** HIFU: local treatment of prostate cancer EAU-EBU Update Series 2006; 4: 62-70.
37. **Kupelian PA, Potters L, Khuntia D i wsp.:** Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *IJORBP* 2004; 58: 25-33.
38. **Jones CU, Hunt D, McGowan D i wsp.:** Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 107-18.
39. **Heidenreich (chairman) A, Bolla M, Joniau S i wsp.:** Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2010. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2011, s. 42-43.
40. **Carte HB:** Management of low (favourable) - risk prostate cancer *BJU Int.* 2011; 108: 1684-95.
41. **Hamilton AS , Albertsen PC , Johnson TK i wsp.:** Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int.* 2011; 107: 576 – 84.
42. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, i wsp.:** Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95:281-286.
43. **Pollack A, Zagars GK, Smith LG, i wsp.:** Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3904-3911.