

## РЕЛАПСИ БОЛЕСТИ ПОСЛЕ РАДИКАЛНЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ – АНАЛИЗА ПРОГНОСТИЧКИХ ФАКТОРА

Татјана ЈОСИФОВСКИ<sup>1</sup>, Љиљана РАДОШЕВИЋ-ЈЕЛИЋ<sup>1</sup>,  
Цане ТУЛИЋ<sup>2</sup>, Александар МИЛОШЕВИЋ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>3</sup>Клинички институт за урологију, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Иако засад не постоји консензус о најбољој терапијској опцији у лечењу болесника с карциномом простате, ово обољење се може успешно лечити применом радиотерапије. У односу на поједине прогностичке факторе, данас је могуће сврстати болеснике с карциномом простате у одређене ризичне групе за клинички и биохемијски релапс и, сходно томе, за одабир одговарајућег начина лечења.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се испита утицај стадијума и градуса болести, претходне трансуретралне ресекције простате (*TUR*), почетне вредности антигена специфичног за простату (*PSA*) и старости болесника на релапс болести после лечења карцинома простате радикалном радиотерапијом.

**Метод рада** Од јануара 1991. до децембра 2005. године у Служби радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду изведена је клиничка, ретроспективна, нерандомизирана студија у коју су укључена 283 болесника с карциномом простате која су лечена само радикалном радиотерапијом. Током редовних контролних прегледа процењивани су одговор на лечење и појава релапса болести.

**Резултати** После радикалне радиотерапије релапс болести се статистички значајно чешће јављао код: а) локорегионално проширене болести (у стадијуму болести *C* дијагностикован је код 35% болесника, у стадијуму *B* код 19%, а у стадијуму *A* код 13%); б) слабо диферентованог тумора (у хистолошком градусу *III* забележен је код 38% болесника, у градусу *II* код 23%, а у градусу *I* код 17%); в) почетне вредности *PSA* веће од 10 *ng/ml* (29% болесника), односно 20 *ng/ml* (37% болесника), док је код 11% испитаника била мања од 10 *ng/ml*; и д) болесника млађе животне доби (код 50% болесника млађих од 55 година у односу на 16% код старијих од 70 година).

**Закључак** Стадијум болести *C*, слабо диферентован тумор (градус *II-III*), почетна вредност *PSA* већа од 10 *ng/ml* и млађа животна доб болесника су лоши прогностички фактори када је реч о релапсу болести. Тада радиотерапија као радикални и једини начин лечења није адекватна, већ ју је потребно комбиновати с другим методима лечења.

**Кључне речи:** карцином простате; радикална радиотерапија; релапс; прогностички фактори

### УВОД

Радиотерапија као куративан метод примењује се већ деценијама, најпре као брахитерапија, а касније, с развојем медицинске физике и технике, и као транскутана. Болесници с карциномом простате данас се могу успешно лечити применом овог метода. У лечењу карцинома простате радиотерапија се може применити као радикална, индикована у локалној и локално узнапредовалој фази болести (стадијуми *A*, *B* и *C*) и као палијативна у метастатској фази болести. Резултати примене радиотерапије у свету показују њену сложеност и разноврсност, али и упућују на дугогодишње надгледање болесника с карциномом простате [1]. Кандидати за радикалну радиотерапију су болесници у стадијуму *T1b* и *T1c*, као и *T2-T3* без знакова удаљених метастаза, а одлука о радикалном зрачном третману се доноси на основу старости болесника, његовог општег стања, очекиваног времена преживљавања и вероватноће јављања релапса болести [1, 2, 3].

После транскутане радиотерапије дуготрајна контрола болести је загарантована за болеснике са *T1* стадијумом болести (85% на 15 година), али се проценат локалне контроле смањује како се стадијум бо-

лести повећава (65-68% за *T2* и 44-75% за *T3* стадијум). Добар терапијски одговор је запажен и код болесника са ниским Глисоновим (*Gleason*) скором и болесника код којих је карцином простате добро диферентован [2]. Вредност антигена специфичног за простату (енгл. *prostate-specific antigen* – *PSA*) пре терапије појединачно је најважнији фактор прогнозе за резултат лечења локализованог карцинома простате радикалном зрачном терапијом. Наиме, почетна вредност *PSA* већа од 20 *ng/ml* повезана је с повећаним ризиком за клинички и биохемијски релапс [4].

Данас је могуће препознати повољне и неповољне прогностичке категорије болесника у односу на стадијум и градус болести, ниво *PSA*, ранију трансуретралну ресекцију простате (*TUR*) и старост болесника [1]. Многи аутори предлажу прогностичке групе и номограме као водич за сврставање болесника с карциномом простате у одређене ризичне групе за клинички и биохемијски релапс и, сходно томе, за одабир одговарајућег начина лечења. Ови номограми обично комбинују Глисонов скор и почетну вредност *PSA*, мада разлике постоје. Утицај стадијума болести, перинеуралне инвазије, старости и расе и даље је предмет истраживања [5-12].

## ЦИЉ РАДА

Имајући у виду веома честу примену радиотерапије као основног вида лечења болесника с карциномом простате, те утицај појединих прогностичких фактора на исход лечења, постављен је циљ да се у клиничкој, ретроспективној студији истражи утицај стадијума и градуса болести, претходне *TUR*, почетне вредности *PSA* и старости болесника на релапс болести после лечења карцинома простате радикалном радиотерапијом.

## МЕТОД РАДА

Од јануара 1991. до децембра 2005. године у Служби радиотерапије Института за онкологију и радиологију Србије у Београду изведена је клиничка, ретроспективна, нерандомизирана студија у коју су укључена 283 болесника с хистолошки доказаним карциномом простате која су лечена само радикалном радиотерапијом. Сви болесници су испитани и прегледани према „Протоколу за дијагностику и лечење малигнух тумора”, а врсту терапије је предложио конзилијум лекара који су чинили уролог, радиотерапеут и хемиотерапеут. Приликом постављања дијагнозе сви болесници су обавезно подвргнути прегледу крви и урина и утврђивању нивоа *PSA* у серуму (од 1995. године), дигиталном ректалном прегледу простате, трансректалном ултразвучном прегледу (*TRUS*), прегледу карлице и простате компјутеризованом томографијом (*CT*) за планирање зрачења, као и скинтиграфском испитивању скелета. Према потреби, код појединих болесника су примењене и интравенска урографија (*IVU*) и цистоскопија. Коначна дијагноза постављана је патохистолошким потврдом после биопсије простате или трансуретралне ресекције (*TUR*).

Опште стање болесника процењивано је на основу индекса Карновског (*Karnofsky index*). Стадијум болести је одређиван према класификацији *AJCC* (*American Joint Committee on Cancer*): обољење локализовано на простати упућује на стадијуме *A* и *B* (*T1* и *T2* према *TNM* класификацији малигнух тумора), стадијум *C* (*T3*) означава локално проширење болести, а стадијум *D* (*T4*) дисеминовано, односно метастатско обољење. За два болесника стадијум болести се није могао прецизно одредити. Хистолошки градус тумора (степен диферентности) одређиван је према систему од три степена диферентности Светске здравствене организације: градус *I* означава добро диферентован, градус *II* средње диферентован, а градус *III* слабо диферентован тумор [13]. Почетна вредност *PSA* потврђена је код 240 болесника. Демографски подаци о испитаницима дати су у табели 1.

Радиотерапија је спроведена на мегаволтажним линеарним акцелераторима високоенергетским фотонима (10 *MeV*, 18 *MeV*) локалном или локореги-

оналном техником, туморским дозама опсега 65-66 *Gy*, стандардним режимом фракционирања (1,8-2 *Gy* дневно, пет дана у недељи). У првом акту зрачне терапије примењена је доза од 45 до 50 *Gy* у 22-24 фракције из два супротна паралелна поља (предње и задње, *AP/PA*) техником Исоцентра, а потом је зрачење настављено преко смањених, латералних, поља (*boost*) до радикалне дозе од 65-66 *Gy* (техника четири поља). Код свих испитаника проверена су поља на симулатору, уз означавање контрастом здравих органа укључених у зрачни волумен (црева, мокраћна бешика и ректум). Болесници су постављени у положај супинације, а репродукција поља је обезбеђена тетоважним референтним тачкама на кожи.

Први контролни преглед је обављен два месеца од завршетка радиотерапије. Урађен је налаз *PSA* (од 1995. године), обављен ултразвучни преглед абдомена и мале карлице и урађене лабораторијске анализе крви и урина и крвна слика. У првој години даље контроле су обављане на два-три месеца, а касније на сваких шест месеци. Сваки пут је обавезно одређиван ниво *PSA* у серуму, док су остале анализе и други прегледи (ултразвучни преглед абдомена, карлице и простате, клинички преглед, *TRUS*, скинтиграфија скелета, радиографија плућа, *CT* карлице и простате, алкална, кисела и простатична фосфатаза) рађени према потреби и сходно мишљењу терапеута.

Процена одговора на лечење вршена је шест месеци од завршетка радиотерапије на основу налаза *PSA*, ултразвучног прегледа абдомена и мале карлице и евентуалних, раније поменутих, додатних прегледа. Тзв. комплетан одговор (енгл. *complete response* – *CR*) означен је као нормализација вредности *PSA* (4 *ng/ml* и мање), ултразвучни налаз абдомена и мале карлице

ТАБЕЛА 1. Демографски подаци о болесницима.  
TABLE 1. Demographic characteristics of the patients.

Параметар Parameter	Број болесника Number of patients	Укупно Total
Старост (године) Age (years)	<55 55-70 >70	8 (3%) 130 (46%) 145 (51%)
Опште стање (индекс Карновског) Performance status (Karnofsky index)	70% 80% 90% 100%	1 (1%) 15 (5%) 113 (40%) 154 (54%)
Начин постављања дијагнозе Diagnosis	Биопсија <i>Biopsy</i> <i>TUR</i>	229 (81%) 54 (19%)
Стадијум болести Tumor stage	<i>A</i> <i>B</i> <i>C</i> <i>NA</i>	15 (5%) 180 (64%) 86 (30%) 2 (1%)
Хистолошки градус тумора (СЗО) Histological grade (WHO)	<i>I</i> <i>II</i> <i>III</i>	109 (39%) 122 (43%) 52 (18%)
Вредност <i>PSA</i> пре терапије Pretreatment <i>PSA</i> level	<10 <i>ng/ml</i> 10-20 <i>ng/ml</i> >20 <i>ng/ml</i>	114 (47.5%) 63 (26.25%) 63 (26.25%)

*TUR* – трансуретрална ресекција; *NA* – нема података  
*TUR* – transurethral resection; *NA* – no data

као и остале тражене анализе којима нису потврђени знаци болести. Смањење масе тумора (дијагностиковано клиничким и ултразвучним прегледом, односно *СТ* прегледом карлице и простате) за око 50% у односу на величину пре лечења означено је као парцијална регресија (енгл. *partial regression – PR*). Парцијалном регресијом се сматрао и пад нивоа *PSA* за 50% у односу на почетну вредност. Непромењено стање после терапије означено је као стабилизација болести (енгл. *stable disease – SD*), док су локалнорегионална и удаљена дисеминација означене као напредовање болести (енгл. *progression of disease – PD*).

Јављање релапса болести дефинисано је као појава биохемијског релапса, локалног рецидива, односно метастаза. Биохемијски релапс означен је као повећање нивоа *PSA* изнад 4 *ng/ml* три пута заредом у размаку од два месеца без знакова локалног рецидива, односно удаљене дисеминације. Локални рецидив је поновна појава тумора или увећање масе тумора за 50% са повишеним вредностима *PSA* или без њих. Локални рецидив потврђен је клиничким, ултразвучним прегледом абдомена и мале карлице, као и *СТ* прегледом карлице, а код нејасног налаза и биопсијом. Удаљена дисеминација (метастатске промене), праћена повећањем нивоа *PSA*, потврђена је ултразвучним прегледом абдомена и мале карлице, *СТ* прегледом карлице, скинтиграфским налазом скелета и радиографским снимком плућа. Бележени су врста релапса, место и време његовог настанка, а на последњем контролном прегледу одређивани су ниво *PSA* у серуму, постојање локалног рецидива, остатка тумора или метастаза.

Прикупљени подаци су анализирани коришћењем дескриптивних статистичких метода (средња вредност, медијана, стандардна девијација, опсег, расподела учесталости). За испитивање независних група коришћени су  $\chi^2$ -тест и Фишеров (*Fisher*) тест. Анализа преживљавања и времена до појаве релапса вршена је применом Каплан-Мајеровог (*Kaplan-Meier*) метода и *log-rank* теста.

## РЕЗУЛТАТИ

Током периода надгледања болесника, које је у просеку трајало 36 месеци (опсег 1-137 месеци), знаци болести нису уочени код 215 болесника (76%). Укупно петогодишње преживљавање болесника било је 68%, а десетогодишње 47%. Преживљавање без погоршања болести током периода од пет година забележено је код 63% болесника, а десетогодишње преживљавање код чак 54% болесника (Графикон 1).

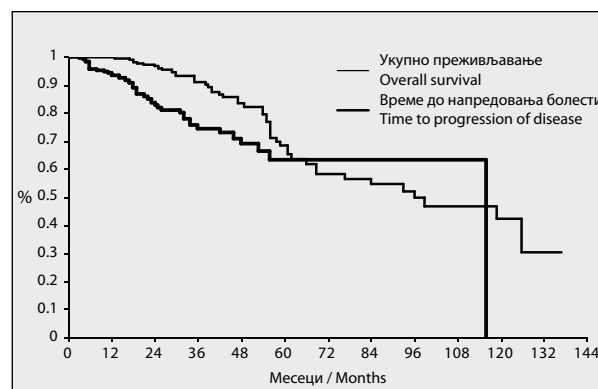
Током истог периода надгледања код 67 болесника (24%) дијагностикован је релапс болести. Од тог броја, код 24 испитаника (36%) је уочен само биохемијски релапс, код седам (10%) се, уз повећање вредности *PSA*, развио и локални рецидив, док су се код 36 болесника (54%) развиле метастатске промене, ко-

је су забележене на костима (32 болесника), у регионалним лимфним жлездама (четири болесника), јетри (три болесника) и плућима (један болесник). Код свих болесника с релапсом болести ниво *PSA* био је већи од 4 *ng/ml*.

Испитаници код којих је дијагностикован релапс болести у просеку су били стари 67 година (опсег 37-87 година), а они код којих се релапс није јавио 72 године (опсег 46-86 година). Локални рецидив се статистички значајно чешће јављао код болесника старих између 55 и 70 година, у односу на групу болесника старијих од 70 година. Код 40 болесника старих 55-70 година (31%) забележен је релапс болести, док је у групи испитаника старијих од 70 година релапс забележен код 23 болесника (16%) ( $p=0,0021$ ;  $p<0,05$ ). У групи испитаника млађих од 55 година релапс је забележен код 50% болесника (Табела 2).

Трансуретрална ресекција простате (*TUR*) се сматра лошим прогностичким фактором у смислу релапса болести, који је уочен код 18 болесника (33%) од 54, колико их је подвргнуто овом прегледу. С друге стране, од 229 болесника код којих је дијагноза постављена биопсијом простате, код 49 је забележен релапс болести (21%). Није уочена статистички значајна разлика у појави релапса у зависности од начина постављања дијагнозе ( $p=0,0634$ ;  $p>0,05$ ).

Када је у питању расподела појаве релапса болести за сваки стадијум појединачно, уочено је да се он статистички значајно чешће јавља у стадијуму *C* (35%), него у стадијуму *A* (13%) и *B* (19%) ( $p=0,0156$ ;  $p<0,05$ ).



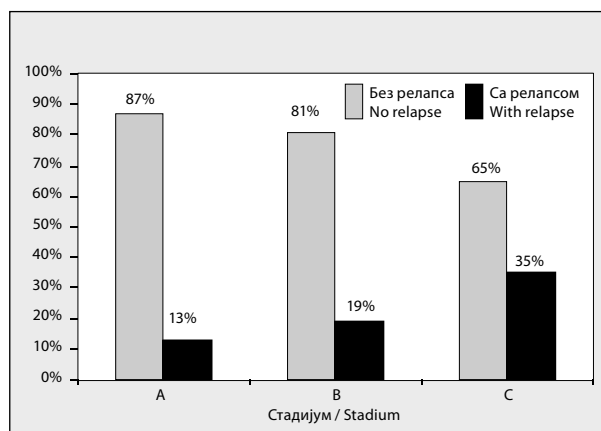
ГРАФИКОН 1. Укупно преживљавање и време до напредовања болести код свих испитаника.

GRAPH 1. Overall survival and time to progression of disease in the whole group of patients.

ТАБЕЛА 2. Настанак релапса у зависности од старости болесника. TABLE 2. Disease relapse related to patients age.

Број болесника Number of patients	Старост (године) Age (years)			Укупно Total
	<55	55-70	>70	
Без релапса No relapse	4 (50%)	90 (69%)	122 (84%)	216 (76%)
С релапсом With relapse	4 (50%)	40 (31%)	23 (16%)	67 (24%)
Укупно Total	8 (100%)	130 (100%)	145 (100%)	283 (100%)

$p=0,0021$  ( $p<0,05$ )



ГРАФИКОН 2. Настанак релапса у зависности од стадијума болести.  
 GRAPH 2. Disease relapse related to tumor stage.

(Графикон 2). У односу на хистолошки градус, уочено је да се релапс статистички значајно чешће јавља у слабо диферентованом облику обољења, тј. градусу III (38%), а ређе код тумора градуса I (17%) и II (23%) ( $p=0,013$ ;  $p<0,05$ ) (Табела 3).

У зависности од почетне вредности PSA, особе оболеле од карцинома простате се сврставају у групе с високим, средњим и ниским ризиком за настајак релапса. Група високог ризика обухвата болеснике код којих је ниво PSA пре лечења радиотерапијом већи од 20 ng/ml, средњи ризик означава да је почетни ниво PSA 10-20 ng/ml, а низак ризик ниво PSA до 10 ng/ml. Средња вредност PSA пре примене терапије за болеснике код којих није забележена поновна појава болести била је 14,9 ng/ml (опсег 0,15-140 ng/ml), а код оних с релапсом 33,3 ng/ml (опсег 1,9-200 ng/ml). У односу на почетну вредност PSA до 10 ng/ml и већом од ове, уочена је високо статистички значајна разлика у појави релапса код болесника с почетним нивоом PSA преко 10 ng/ml (11% према 29%;  $p<0,001$ ). Такође, високо статистички значајна разлика у појави релапса уочена је код болесника код којих је почетна вредност PSA била већа од 20 ng/ml (37%;  $p<0,001$ ) (Табела 4).

Будући да је повећање вредности PSA после радикалне радиотерапије и даље предмет највећег интересовања, у овом истраживању посебна пажња је посвећена управо овом проблему. Од 67 болесника с релапсом код 24 њих (36%) је забележено само повећање нивоа PSA. До јављања релапса је у просеку про-

ТАБЕЛА 3. Настанак релапса у зависности од хистолошког градуса тумора.

TABLE 3. Disease relapse related to tumour grade.

Број болесника Number of patients	Градус тумора Tumour grade			Укупно Total
	I	II	III	
Без релапса No relapse	90 (83%)	94 (77%)	32 (62%)	216 (76%)
С релапсом With relapse	19 (17%)	28 (23%)	20 (38%)	67 (24%)
Укупно Total	109 (100%)	122 (100%)	52 (100%)	283 (100%)

$\chi^2=8,679$ ;  $p=0,013$  ( $p<0,05$ )

шло 17 месеци (опсег 1-65 месеци), а средња вредност PSA у тренутку релапса била је 19 ng/ml (опсег 4,4-65,1 ng/ml). Болесници с PSA релапсом су у просеку били стари 69 година (опсег 59-86), међутим, није уочена статистички значајна разлика у настајку PSA релапса код болесника млађих од 70 година (58%) и старијих од 70 година (42%) ( $p=0,166$ ;  $p>0,05$ ). У зависности од начина постављања дијагнозе (биопсија или TUR) такође није уочена статистички значајна разлика у појави PSA релапса (17% према 13%;  $p=0,607$ ;  $p>0,05$ ). Стадијум болести се код испитаника овог истраживања показао значајним фактором прогнозе за појаву изолованог PSA релапса. Уочено је да се PSA релапс статистички значајно чешће јавља у стадијуму С (21%) него у стадијуму А (7%) или В (5%) ( $p=0,0015$ ;  $p<0,05$ ). Када је у питању хистолошки градус тумора, није забележена статистички значајна разлика у јављању PSA релапса (градус I – 6%, градус II – 13%, градус III – 14%;  $p=0,278$ ;  $p>0,05$ ). Почетна вредност PSA код болесника који су после радикалне радиотерапије имали PSA релапс била је 34 ng/ml (опсег 4,8-137 ng/ml), а код испитаника код којих релапс није дијагностикован 15 ng/ml (0,15-140 ng/ml). Статистички значајно чешће PSA релапс је уочен код болесника с почетним вредностима PSA већим од 10 ng/ml (19%), односно 20 ng/ml (27%). У групи испитаника код којих је ниво PSA пре радиотерапије био нижи од 10 ng/ml PSA релапс је забележен код 3% болесника ( $p<0,001$ ).

## ДИСКУСИЈА

Бола (Bolla) и сарадници [14] су међу 198 испитаника с карциномом простате лечених радикалном зрачном терапијом забележили релапс болести код 78 болесника (39%). Код осам испитаника (4%) потврђен је локални рецидив, док су код 48 болесника (24%) утврђене удаљене метастазе. Други аутори наводе учесталост јављања релапса после радикалне радиотерапије између 13% и 17%; локални рецидив је забележен код 5-13% болесника, док су метастатске промене, које најчешће настају на костима (4-7%), дијагностиковане код 5-10% испитаника. Код свих болесника с релапсом бележе се повишене вредности PSA [7, 9, 15]. Резултати нашег истраживања су, када је реч о релапсу болести, у складу с резултатима других аутора.

ТАБЕЛА 4. Настанак релапса у зависности од почетне вредности PSA.

TABLE 4. Disease relapse related to initial PSA level.

Број болесника Number of patients	PSA (ng/ml)			Укупно Total
	≤10	10-20	>20	
Без релапса No relapse	102 (98%)	50 (79%)	40 (63%)	192 (80%)
С релапсом With relapse	12 (11%)	13 (21%)	23 (37%)	48 (20%)
Укупно Total	114 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	240 (100%)

$\chi^2=17,14$ ;  $p<0,01$

Данас се сматра да је карцином простате дијагно- стикован у млађем животном добу повезан с лоши- јом прогнозом у смислу преживљавања и раног на- станка релапса болести. Бен-Џозеф (*Ben-Josef*) и са- радници [11] су током периода надгледања болесни- ка после завршетка зрачне терапије, које је у просе- ку трајало 2,4 године, забележили релапс код 35,4% испитаника млађих од 70 година, односно 26,4% испитаника старијих од 70 година. Током периода над- гледања болесника које је просечно трајало шест го- дина Загарс (*Zagars*) и сарадници [7] су уочили ре- лапс болести код 43% испитаника млађих од 60 го- дина, односно 44% испитаника старијих од 60 годи- на. Анализирањем наших и резултата других ауто- ра који се односе на настанак релапса болести у за- висности од старости болесника, може се закључити да су они у корелацији за болеснике млађе од 70 го- дина. Резултати нашег истраживања су, међутим, по- вољнији у погледу бележења релапса код болесника старијих од 70 година.

*TUR* се сматра лошим прогностичким фактором јер утиче на настанак релапса и погоршање болести. Бен-Џозеф и сарадници [11] су забележили појаву ре- лапса код 27,9% испитаника код којих је дијагноза по- стављена биопсијом. Од 21 испитаника код којих је дијагноза постављена применом *TUR*, релапс болести је потврђен код 38% болесника. Загарс и сарадници [7] су уочили релапс болести код 60% болесника под- вргнутих биопсији и 80% болесника код којих је ди- јагноза постављена применом *TUR*. Резултати нашег истраживања су показали да су, када је реч о настанку релапса у зависности од начина постављања дијагно- зе, слични налазима студије Бен-Џозефа и сарадника. Међутим, повољнији су од резултата студије Загарса и сарадника за болеснике чија дијагноза је поставље- на применом *TUR*.

Стадијум болести, поред хистолошког градуса и ни- воа *PSA*, појединачно је најзначајнији прогностички фактор како настанка релапса болести, тако и прежи- вљавања болесника. Бен-Џозеф и сарадници [11] су забележили релапс код 19,3% испитаника са болешћу у стадијуму *A* и *B*, односно 46,8% испитаника с обо- љењем стадијума *C*. Загарс и сарадници [7] су уочили релапс код 34% болесника у *A* и *B* стадијуму болести и 63% у стадијуму *C*, док су Писански (*Pisansky*) и са- радници [9] објавили резултате настанка релапса код 9,1% испитаника с обољењем у стадијуму *A* и *B*, од- носно 36,9% испитаника с обољењем стадијума *C*. Ре- зултати наше студије у овом сегменту истраживања у складу су с подацима из литературе.

Резултати појаве релапса у зависности од хистоло- шког градуса тумора у литератури су од 7,6% до 22,7% за градус *I* [11, 9] и од 25,4% до 80% за градусе *II* и *III* [7, 9, 11]. Иако се резултати доста разликују од студи- је до студије, сви аутори наводе статистички значајно чешћу појаву релапса у слабо диферентованом обли- ку болести. Резултати нашег истраживања подржава- ју наведено становиште.

Бен-Џозеф и сарадници [11] су забележили наста- нак релапса код 11,4% болесника код којих је вред- ност *PSA* пре примене радиотерапије била мања од 10 *ng/ml*, 30,8% испитаника код којих је почетни ниво *PSA* био 10-20 *ng/ml*, односно 90,5% болесника код ко- јих је вредност *PSA* пре терапије била већа од 20 *ng/ml*. Други аутори наводе појаву релапса код 7,4-34% боле- сника код којих је почетна вредност *PSA* била мања од 10 *ng/ml*, 22,4-51% болесника с почетним нивоом *PSA* 10-20 *ng/ml*, односно 52,5-89% испитаника код којих је вредност *PSA* пре радиотерапије била већа од 20 *ng/ml* [7, 9]. Резултати нашег истраживања су и у овом сег- менту у складу с наводима из литературе.

## ЗАКЉУЧАК

Регионално проширење болести (стадијум *C*), сла- бо диферентован тумор (градус *II-III*), почетна вред- ност *PSA* већа од 10 *ng/ml* и старост испод 55 година јесу лоши прогностички фактори настанка релапса болести после радикалне зрачне терапије. Тада радио- терапија као једини начин лечења није адекватна, већ се мора комбиновати с другим методима лечења.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jelić Lj, Stojanović S. Radioterapija karcinoma prostate. In: Hadži-Đokić J. Lokalizovani karcinom prostate. Prvo izdanje: Elit-Medica; 2005. p.109-118.
- Dearnaley DP. Radiotherapy and combined modality approaches in localised prostate cancer. In: Prostate Cancer Educational Book. Lisabon: ECCO 11; 2001. p.137-140.
- Aus G, Abbou C, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2001; 40(2):97-101.
- Mack Roach III, Weinberg V, McLaughlin P, Grossfeld G, Sandler H. Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Adult Urology 2003; 61(4):730-5.
- William S, Millar J, Dally M, et al. What defines intermediate-risk prostate cancer? Variability in published prognostic models. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2001; 58(1):11-8.
- Srigley JR, Amin M, Baccon-Gibod L, et al. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: Historical perspectives and recent international consensus initiative. Scand J of Urolog and Nephro Supplement 2005; 216:8-19.
- Zagars G, Pollack A, von Eschenbach A. Prognostic factors for clinically localised prostate carcinoma. Analysis of 938 patients irradiated in prostate specific antigen era. Cancer 1997; 79(7):1370-80.
- Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. J Urol 2003; 62(Suppl 6B):9-18.
- Pisansky T, Khan M, Bostwick D. An enhanced prognostic system for clinically localised carcinoma of the prostate. Cancer 1997; 79(11):2154-60.
- Mack Roach III, Lu J, Pilepich M, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2000; 47(3):609-15.
- Ben-Josef E, Shamsa F, Forman J. Predicting the outcome of radiotherapy for prostate carcinoma: a model building strategy. Cancer 1998; 82(7):1334-42.
- Johnston P, Riffenburgh R, Moul J, et al. Effect of age on biochemical disease-free outcome in patients with T1-T3 prostate cancer treated with definitive radiotherapy in an equal-access health care system: a radiation oncology report of the department of Defense Center for Prostate Disease Research. Int J Radiation Oncol Biol

- Phys 2003; 55(4):964-9.
13. Međunarodna unija za borbu protiv raka (UICC). Prostata. In: Sobin LH, Wittekind Ch. TNM klasifikacija malignih tumora. Beograd: Društvo Srbije za borbu protiv raka; 2004. p.184-187.
14. Bolla M, Gonzalez D, Werde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin. NEJM 1997; 337(5):295-300.
15. Kestin L, Vicini FA, Martinez AA. Potential survival advantage with early androgen deprivation for biochemical failure after external beam radiotherapy: the importance of accurately defining biochemical disease status. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2004; 60(2):453-62.

## DISEASE RELAPSES AFTER RADICAL RADIOTHERAPY OF PROSTATE CANCER – ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS

Tatjana JOSIFOVSKI<sup>1</sup>, Ljiljana RADOŠEVIĆ-JELIĆ<sup>1</sup>, Cane TULIĆ<sup>2</sup>, Aleksandar MILOŠEVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>3</sup>Clinic for Urology, Clinical Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade

**INTRODUCTION** Although there is no consensus on which is the best option in prostate cancer treatment, these patients could be successfully treated with radiotherapy. Regarding some prognostic factors, it is possible today to classify prostate cancer patients into several risk groups for clinical and biochemical relapse, and therefore to choose the right treatment modality.

**OBJECTIVE** The objective in our study was to analyze the impact of tumour stage and grade, previous transurethral resection of the prostate (TUR), initial prostate specific antigen (PSA) level and age on disease relapse after radical radiotherapy of the prostate cancer.

**METHOD** Between January 1991 and December 2005, a clinical, retrospective study was performed at the Radiotherapy Department of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia, which included 283 patients with prostate cancer treated only with radical radiotherapy. During regular follow-up we analyzed response to treatment and disease relapse.

**RESULTS** After radical radiotherapy disease relapse more often occurred (with statistical significance) in patients with locally advanced tumour (stage C 35% vs. A 13% vs. B 19%),

low tumour grade (grade III 38% vs. grade II 23% vs. grade I 17%), initial PSA level over 10 ng/ml (29%) and over 20 ng/ml (37%) compared to 11% in the patients with initial PSA level below 10 ng/ml, and patients of lower age (less than 55 years 50% vs. 16% in patients over 70 years).

**CONCLUSION** Tumour stage C, low tumour grade (grade II-III), initial PSA level over 10 ng/ml (over 20 ng/ml) and younger age are poor prognostic factors for disease relapse. In this case, radiotherapy as monotherapy is not an adequate approach, and it needs to be combined with other therapeutic modalities.

**Key words:** prostate cancer; radical radiotherapy; disease relapse; prognostic factors

Tatjana JOSIFOVSKI  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
Pasterova 14, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2067 242  
E-mail: marijarhi@yahoo.com